

特開平9-100283

(43) 公開日 平成9年(1997)4月15日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 519/06			C 07 D 519/00	3 8 5
A 61 K 31/545	A D Z		A 61 K 31/545	A D Z
C 07 D 501/36	1 1 4	9164-4C	C 07 D 501/36	1 1 4

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願平8-189327	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成8年(1996)7月18日	(72) 発明者	多和田 紘之 大阪府高槻市宮之川原1丁目11番1号
(31) 優先権主張番号	特願平7-182367	(72) 発明者	小此木 研二 大阪府三島郡島本町若山台1丁目5番20-101号
(32) 優先日	平7(1995)7月19日	(74) 代理人	弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
(31) 優先権主張番号	特願平7-193686		
(32) 優先日	平7(1995)7月28日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 セフェム化合物、その製造法および抗菌組成物

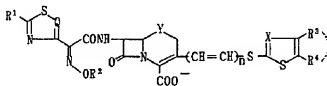
(57) 【要約】

よび医薬組成物。

【課題】 M R S A を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に  
対して優れた抗菌活性を示す抗菌剤の提供。

【解決手段】 式

【化1】

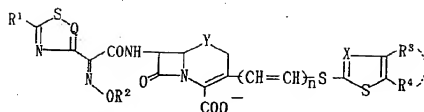


【式中、 $R^1$ は保護されていてもよい $NH_2$ を、 $R^2$ は  
H、又はCを介して結合する基を、 $R^3$ 及び $R^4$ は一方が  
置換されていてもよいビリジニウム基を、他方がH又は  
置換されていてもよい炭化水素基を、あるいは $R^3$ 及び  
 $R^4$ は互いに結合して4級化したNを含む置換されてい  
てもよい置換環を、Q及びXはそれぞれN又はCHを、  
YはS、Oまたは $CH_2$ を、nは0又は1を示す。但  
し、nが0の時、YはS又はOを示す。】で表される化  
合物またはそのエステルあるいはその塩、その製造法お

【特許請求の範囲】

【請求項 1】式

\* 【化 1】

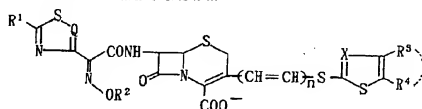


〔式中、 $R^1$ は保護されていてもよいアミノ基を示し、 $R^2$ は水素原子または炭素原子を介して結合する基を示し、 $R^3$ および $R^4$ は一方が置換されていてもよいピリジニウム基を、他方が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、あるいは $R^3$ および $R^4$ は互いに結合して4級化した窒素原子を含む置換されていてもよい複素環を示し、QおよびXはそれぞれ窒素原子または※

※CHを示し、YはS、Oまたは $CH_2$ を示し、nは0または1を示す。ただし、nが0の時、YはSまたはOを示す。〕で表される化合物またはそのエステルあるいはその塩。

【請求項 2】式

【化 2】



〔式中の各記号は請求項 1 と同意義を示す。〕で表される化合物またはそのエステルあるいはその塩。

【請求項 3】 $R^2$ が置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{3-5}$ シクロアルキル基である請求項 1 記載の化合物。

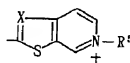
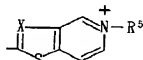
★ 【請求項 4】 $R^3$ が置換されていてもよいピリジニウム基で、 $R^4$ が水素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

【化 3】



で示される基が



または



〔式中、 $R^5$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で示される基である請求項 1 記載の化合物。

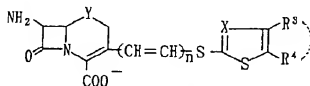
【請求項 6】Qが窒素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】Xが窒素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】n が 1 である請求項 1 記載の化合物。

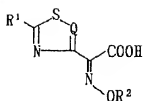
【請求項 9】式

【化 4】



〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはそのエステルあるいはその塩と式

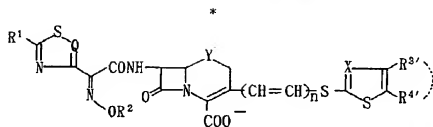
【化 5】



\*【式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。】で表されるカルボン酸またはその塩もしくは反応性誘導体とを反応させ、必要に応じて保護基を除去することを特徴とする請求項 1 記載の化合物の製造法。

【請求項 10】式

【化 6】



【式中、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は一方が置換されていてもよいビリジリ基を、他方が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、あるいは  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は互いに結合して置換原子を含む置換されていてもよい複素環を示し、その他の記号は請求項 1 と同意義を示す。】で表される化合物またはそのエステルあるいはその塩における  $\text{R}^3$  または  $\text{R}^4$  で示される置換されていてもよいビリジリ基または  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  が互いに結合して形成される置換原子を含む置換されていてもよい複素環中の置換原子を 4 置換させ、必要に応じて保護基を除去することを特徴とする請求項 1 記載の化合物の製造法。

【請求項 11】請求項 1 記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 12】抗菌組成物である請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 13】抗 MRSA 剤である請求項 11 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特にブドウ球菌およびメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) に優れた抗菌作用を有する新規なセフェム化合物、その製造法および抗菌組成物に関する。

【0002】

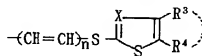
【従来の技術】7 位に 2-(5-アミノ-1,2,4-チアゾール-3-イル)-2(2)-オキシミノアセトアミド基を、3 位にチアゾリルチオ基を有するセフェム化合物が特開平 5-255345 号公報に、また 7 位に 2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2(2)-オキシミノアセトアミド基を、3 位にチアゾリルチオ基を有するセフェム化合物が特開平 4-321691 号公報に開示されている。しかし、これらの公報には 3 位にビリジニウムチアゾリルチオまたはチアゾロビリジニウムチオ基が置換していてもよいという記載はない。

【0003】

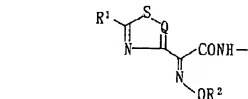
【発明が解決しようとする課題】従来のセフェム化合物は、抗菌活性の範囲または強さの点で、とりわけ従来のセファロsporin 化合物にブドウ球菌およびメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) などに対する抗菌作用が十分に満足できるものではなく、特に MRSA は、近年重症な感染症を引き起こしており、この点を克服した新しい化合物の出現が望まれていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記事情に鑑み、鋭意種々研究を重ねた結果、セフェム、オキサセフェムまたはカルバセフェム骨格の 3 位に式



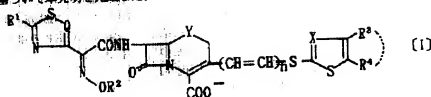
【式中、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は一方が置換されていてもよいビリジニウム基を、他方が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、あるいは  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は互いに結合して 4 置換した置換原子を含む置換されていてもよい複素環を示し、X は置換原子または CH を示し、n は 0 または 1 を示す。】で表される基、かつ 7 位に式



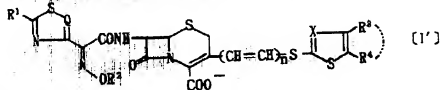
【式中、 $\text{R}^1$  は保護されていてもよいアミノ基を、 $\text{R}^2$  は水素原子または炭素原子を介して結合する基を、Q は置換原子または CH をそれぞれ示す。】で表される基を有することに化学構造上の特徴を有するセフェム、オキサセフェムまたはカルバセフェム化合物またはそのエステルあるいはその塩を初めて合成し、さらに合成された化合物が上記の特異な化学構造に基づいて予想外にもブドウ球菌および MRSA を含むグラム陽性菌およびグラム

5  
 陰性菌などに対して幅広く優れた抗菌作用を有することを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

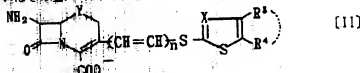
\* [0005] すなわち、本発明は、(1) 式 (I) 【化9】



(式中、YはS、OまたはCH<sub>2</sub>を、その他の記号は前記と同意義を示す。ただし、nが0の時、YはSまたはOを示す。) で表される化合物またはそのエステルある※ ※いはその塩、(2) 式 (I')

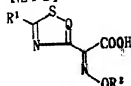


(式中の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはそのエステルあるいはその塩、(B) 式 (II) ★



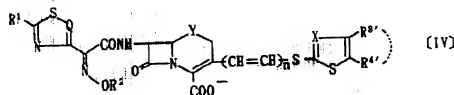
(式中の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはそのエステルあるいはその塩と、(III)

【化12】



(III)

★ (式中の記号は前記と同意義を示す。) で表されるカルボン酸またはその塩もしくは反応性誘導体とを反応させ、必要に応じて保護基を除去することを特徴とする前記(1)記載の化合物の製造法、(4) 式 (IV) 【化13】



(式中、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は一方が置換されていてもよいビリジリ基を、他方が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、あるいは R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は互いに結合して置換原子を含む置換されていてもよい複素環を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはそのエステルあるいはその塩における R<sup>3</sup> または R<sup>4</sup> で示される置換されていてもよいビリジリ基または R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が互いに結合して形成される複素環原子を含む置換されていてもよい複素環中の置換原子を4置換させ、必要に応じて保護基を除去することを特徴とする前記(1)記載の化合物の製造

法、および(5) 前記(1)記載の化合物を含有する医薬組成物などに関する。

【0006】 本明細書におけるセフェム化合物は「ザ・ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ」第84巻、3400頁(1962年)に記載されている「セフェム」に基づいて命名された化合物群であり、セフェム化合物はセフェム化合物のうち3、4一位に二重結合を有する化合物を意味する。なお、本発明の化合物は遊離形を表している式 (I) の化合物またはそのエステルあるいはその塩 (化合物 (I) の塩または化合物 (I) のエステルの塩) を含む。以下本願明細書に

おいては、特別の場合を除き、遊離形を表している式  
 (I) の化合物またはそのエステルあるいはその塩を単  
 に、化合物 (II)、抗腐蝕化合物 (III) あるいは式 (I)  
 で表される化合物とのみ略称する。従って本明細書中の化合物  
 (I) は通常、遊離形のみならずそのエステルおよび  
 それらの塩を含むものとする。このことは、化合物  
 (I) のみならず、化合物 (II)、原料化合物、たとえ  
 ば下記の化合物 (II)、(III)、(IV) についても同  
 様である。

[0007] R<sup>1</sup>は保護されているいてもよいアミノ基を含む。β-ラクタムおよびβ-ブチドの分野ではアミノ基の保護基は充分に研究されてその保護方法はすでに確立されており、本発明においてもアミノ基の保護基としてはそれら公知のものを選択し採用される。アミノ基の保護基としてはたとえば、保護されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルカニール基、保護されていてもよいC<sub>3-10</sub>アルケニール基、保護されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールカルボニル基、保護されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキルカルボニル基、保護されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキルスルホニル基、保護されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキルスルホニル基、保護オキシカルボニル基、保護されていてもよいカルボニル基、保護されていてもよいチオカルボニル基、保護されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールメチル基、保護されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール-メチル基、保護されていてもよいトリC<sub>6-10</sub>アリール-メチル基、保護されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール-メチル基、保護されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール-オキシ-メチル基、保護されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール-オキシ-メチル基、2-C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニル-1-メチル-1-オキシニル基、式M'OC<sub>0</sub>-(式中、M'はアルカリ金属を示す。)で表される基などが用いられる。

〔0008〕「置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルカニール基」としてはたとえば、ハロゲン、オキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルアルギン、C<sub>6-16</sub>アリール、C<sub>6-16</sub>アリールアルコキシ、C<sub>1-6</sub>アリールチオなどから選ばれた1〜3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルカニール基が用いられ、具体的にはたとえば、ホルミル、アセチル、プロピオンル、ブチル、パルビル、ヒパロイル、サクシニル、グルタリル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、モノプロモアセチル、モノフルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、モノヨードアセチル、アセトアセチル、3-オキソブチル、4-オクロロ-3-オキソブチル、フェニルアセチル、p-クロロフェニルアセチル、フェニルシアセチル、p-クロロフェニルシアセチルなどが用いられる。「置換されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルケニール基」としてはたとえば、ハロゲン、C<sub>1-16</sub>アルカンなどから選ばれた1〜3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルケニール基が用いられ、具体的にはたとえば、アクリロニル、クロトニル、メタイルシチニル、メチル、p-クロロシチニル、β

フェニルシナモイルなどが用いられる。「置換してはいてもよいC<sub>8</sub>-10アルキルカルボニル基」としてはたとえば、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-10アルキル、C<sub>1</sub>-10アルコキシなどから選ばれた1〜3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>8</sub>-10アルキルカルボニル基が用いられ、具体的にはたとえば、ベンゾイル、ナフトイル、フタロイル、p-tertブチロイル、p-tert-1-ブチルベンゾイル、p-ヒドロキシベンゾイル、p-メトキシベンゾイル、p-tert-1-ブチキベンゾイル、p-クロロベンゾイル、p-ニトロベンゾイルなどが用いられる。

【0009】「複環炭素カルボニル基」における「複環炭素基」は複素環の炭素原子に結合している水素原子を1個とりのでいてできる基をいい、そのような複素環基とはたとえば、窒素原子（オキシ化されていてもいい）、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1〜数個、好ましくは1〜4個含む5〜8員環またはその縮合環を含む。このような複素環基としては具体的に2—または3—ピロリル：3，4—または5—ピラゾリル：2，4—または5—イミダゾリル：1，2，3—または1，2，4—トリアゾリル：1H—または2H—チトラゾリル：2—または3—フリル：2—または3—チエニル：2—，4—または5—オキサゾリル：3—，4—または5—イソキサリル：1，2，3—オキサジアゾール—4—イルまたは1，2，3—オキサジアゾール—5—イル：1，2，4—オキサジアゾール—3—イルまたは1，2，4—オキサジアゾール—5—イル：1，2，5—または1，3，4—オキサジアゾリル：2—，4—または5—チアゾリル：2—，4—または5—イソチアゾリル：1，2，3—チアジアゾール—4—イルまたは1，2，3—チアジアゾール—5—イル：1，2，4—チアジアゾール—3—イルまたは1，2，4—チアジアゾール—6—イル：1，2，5—または1，3，4—チアジアゾリル：2—または3—ピロジニル：2—，3—または4—ピリジル：2—，3—または4—ピリジン—N—オキシド：3—または4—ピリダジニル：3—または4—ピリダジニル—N—オキシド：2—，4—または5—ピリミジニル：2—，4—または5—ピリミジニル—N—オキシド：ピラジニル：2—3—または4—ペリリニル：ペラジニル：3H—インドール—2—イルまたは3H—インドール—3—イル：2—，3—または4—ピラニル：2—，3—または4—チオピラニル：ペンゾピラニル：キノリル：ピリド（2，3，d）ピリミジル：1，5—，1，6—，1，7—，1，8—，2，6—または2，7—ナフチリル：チエノ（2，3，d）ピリジル：ピリミドピリジル：ピラジキリル：ペンゾピラニル—キラル基が用いられる。「置換されていてもいいC<sub>1-10</sub>アルキルスルホニル基」としてはたとえば、ハロゲン、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>6-10</sub>アリールオキシなどから選ばれた1〜8個の複素環基で置換されていてもいいC<sub>1-10</sub>アルキルスルホニル基が用いられ

れ、具体的にはたとえばメタンスルホニル、エタンスルホニル、カンファースルホニルなどが用いられる。

【0010】「置換されていてもよい $C_{1-3}$ アリールスルホニル基」としてはたとえば、ハロゲン、ニトロ、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシなどから選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-11}$ アリールスルホニル基が用いられ、具体的にはたとえば、ベンゼンスルホニル、ナフタレンスルホニル、p-トルエンスルホニル、p-tert-ブチルベンゼンスルホニル、p-メト

キシベンゼンスルホニル、p-クロロベンゼンスルホニル、p-ニトロベンゼンスルホニルなどが用いられる。

「置換オキシカルボニル基」としてはたとえば、 $C_{1-10}$ アルコキシ+カルボニル基、 $C_{1-10}$ シクロアルキルオキ

シーカルボニル基,  $C_{1-10}$  炭素環式炭化水素オキシカルボニル基,  $C_{1-10}$  アルケニルオキシカルボニル基,

C<sub>6</sub>-10 アリールオキシカルボニル基またはC<sub>7</sub>-10 アラルキルオキシカルボニル基のほか、それらがさらにC

1-6. アルコキシ, C<sub>1</sub>-6. アルカノイル, C<sub>1</sub>-10. アルカノイル  
 オキシ, C<sub>1</sub>-10. アルコキシ-カルボニルオキシ, C

3.10 シクロアルキルオキシ・カルボニルオキシ、置換シリル基（後記する置換シリル基、例、トリメチルシリ

ル、tert-ブチルジメチルシリル等)、C<sub>1-8</sub>アルキル  
スルホニル、ハロゲン、シアリ、C<sub>1-8</sub>アルキル、ニト

口等から選ばれる置換基を1~3個有しているものも含まれる。具体的には例えばメトキシメチルオキシカルボ

ニル、アセチルメチルオキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、2-メタンシルボニルエ

トキシカルポニル, 2, 2, 2-トリクロロエトキシカル  
ポニル, 2-シアノエトキシカルポニル, アリルオキシ

カルボニル, p-メチルフェノキシカルボニル, p-メ  
トキシフェノキシカルボニル, p-クロロフェノキシカ  
ルボニル, p-tert-ブチルフェノキシカルボニル, p-メチ

ルボニル、 $\beta$ -ニトロロブエノキシカルボニル、 $\beta$ -メチル  
 ルベンジルオキシカルボニル、 $\beta$ -メトキシベンジルオ  
 キカルボニル、 $\beta$ -メチルベンジルオキシカルボニル、 $\beta$ -

キシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシ-6-

【0001】「置換されていてよいカルバモイル基」

としてはたとえば、 $C_{6-6}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アルカノイル、 $C_{6-10}$  アリールカルボニル、 $C_{1-10}$

アルコキシフェニル基などから選ばれた1または2個の置換基で置換されているもの、カルバモイル基が用い

られ、具体的にはたとえば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイ

ル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-アセチルカルバモイル、N-ベンゾイル

カルバモイル、N-(p-メトキシフェニル)カルバモイルなどが用いられる。

「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としてはたとえば、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリールなどから選

ばれた 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいチオカルバモイル基が用いられ、たとえば、チオカルバモイル、N-メチルチオカルバモイル、N-フェニルチオカルバモイルなどが用いられる。

【0012】「置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールメチル基」としてはたとえば、ハロゲン、ニトロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシなどから選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールメチル基が用いられ、具体的にはたとえば、ベンジル、ナ

フチルメチル、p-メチルベンジル、p-メトキシベン  
 ジル、p-クロロベンジル、p-ニトロベンジルなどが

用いられる。「置換されていてもよいジC<sub>6</sub>-10アリール-メチル基」としてはたとえば、ハロゲン、ニトロ、C

1-4 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシなどから選ばれた 1~3 個の置換基で置換されていてもよいジC<sub>6</sub>-10 アリール-

メチル基が用いられ、具体的にはたとえば、ベンズヒド  
リル、ジ（p-トリル）メチルなどが用いられる。「固

換えていてもよいトリC<sub>8</sub>-<sub>10</sub>アリール-メチル基」としてはたとえば、ハロゲン、ニトロ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、

C<sub>1-10</sub>アルコキシなどから選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよいトリC<sub>8-10</sub>アリール-メチル基が

用いられ、具体的にはたとえば、トリチル、トリ（p-トリル）メチルなどが用いられる。「置換されていて

よいC<sub>6</sub>-10アリール=メチレン基」としてはたまたまは、  
'ハロゲン、ニトロ、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルコキシな  
りから選ばれた1-2個の置換基が置換されており、かつ

とから選はれた1~3個の置換基で置換されているもの  
いC<sub>6</sub>-10アリール-メチレン基が用いられ、具体的には  
たとえば、ベンジリジン、*o*-メチルベンジリジン、

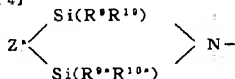
たとえば、ベンジリデン、p-スチルベンベンジリデン、p-クロロベンジリデンなどが用いられる。「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-アリール基」としてはたとえ

ハロゲン、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシなどから選ばれた1~3個の置換基で置換されているもの

いC<sub>6-10</sub>アリールチオ基が用いられ、具体的にはたとえば、 $\alpha$ -ニトロフェニルチオなどが用いられる。

【0013】「置換シリル基」は保護されるアミノ基とあわせて式 $R^1R^2R^3SiNH-$ 、 $(R^1R^2R^3Si)_n$

—または  
【化14】



〔式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{10}, R^{11}$  および  $R^{100}$  はそれぞれ  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{6-10}$  アリール基を、 $Z$  は  $C_{1-3}$  アルキレン基（メチレン、エチレン、プロピレン）

など)を示す]で表わされるような基を形成する。「置換シリル基」の好ましい例としてはたとえば、トリメチ

ルシリル, *tert*-ブチルジメチルシリル,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ などが用いられる。「2-C

1-10アルコキシカルボニル-1-メチル-1-エチニル基」として具体的にたとえれば、2-メトキシカルボニル-1-メチル-1-エチニル、2-エトキシカルボニル-1-メチル-1-エチニル、2-1-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-1-エチニル、などが用いられる。M'で示される「アルカリ金属」としてはたとえば、ナトリウム、カリウムなどが好ましく、特にナトリウムなどが好ましい。Rは抗酸化活性からみてアミノ基が好ましい。

【0014】R'は酸素原子または炭素原子を介して結合する基を表す。R'で表される「炭素原子を介して結合する基」としてはたとえば、置換されていてもよい炭化水素基（例えば、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラールキル基、置換されていてもよい環状炭化水素基）、アシル基または炭素原子に結合手を有する置換されていてもよい非芳香族複素環基などが好ましく、特に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよい環状炭化水素基などが好ましい。「置換されていてもよいアルキル基」の「アルキル基」としてはC<sub>1-10</sub>アルキル基などが好ましく、特にメチル、エチル、イソプロピルなどが好ましい。「置換されていてもよいアルケニル基」の「アルケニル基」としてはC<sub>2-10</sub>アルケニル基などが好ましく、「置換されていてもよいアルキル基」の「アルキル基」としてはC<sub>1-10</sub>アルキル基などが好ましい。「置換されていてもよいアラールキル基」の「アラールキル基」としてはC<sub>1-10</sub>アラールキル基などが好ましい。「置換されていてもよい環状炭化水素基」の「環状炭化水素基」としてはたとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどの3~7員非芳香族環状炭化水素基などが挙げられ、特にシクロブチル、シクロペンチルなどのC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基などが好ましい。「アシル基」としてはたとえば、R'で示される「置換されていてもよいアミノ基」における炭素基として例示した「置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルカノイル基」、「置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルケノイル基」、「置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アリールカルボニル基」、「複素環カルボニル基」などが挙げられる。「炭素原子に結合手を有する置換されていてもよい非芳香族複素環基」の「非芳香族複素環基」としてはたとえば、オキサニル、アゼチニル、オキサニル、チエタニル、ピロジニル、テトラヒドロフリル、チオニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニルなどの炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1または2個含む3ないし6員非芳香族複素環基

などが好ましい。

【0015】前記「炭化水素基」が有しているもよい置換基としてはたとえば、複素環基、水酸基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、C<sub>2-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-10</sub>シクロアルキルオキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、C<sub>1-10</sub>アラールオキシ基、複素環オキシ基、メルカプト基、C<sub>1-10</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-10</sub>シクロアルキルチオ基、C<sub>6-10</sub>アリールチオ基、C<sub>1-10</sub>アラールチオ基、複素環チオ基、アミノ基、モノC<sub>1-10</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-10</sub>アルキルアミノ基、トリC<sub>1-10</sub>アルキルアミノニウム基、C<sub>2-10</sub>シクロアルキルアミノ基、C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、C<sub>1-10</sub>アラールアミノ基、複素環アミノ基、環状アミノ基、アジド基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボニル基、C<sub>1-10</sub>アラールオキシカルボニル基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボニル基、C<sub>1-10</sub>アルカノイル基、C<sub>2-10</sub>アルケノイル基、C<sub>6-10</sub>アリールカルボニルオキシ基、C<sub>2-10</sub>アルカノイルオキシ基、C<sub>6-10</sub>アルケノイルオキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、フタルイミド基、C<sub>1-10</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>6-10</sub>アリールカルボニルアミノ基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボキサミド基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボキサミド基、C<sub>1-10</sub>アラールオキシカルボキサミド基などが挙げられ、同一または異なって1ないし4個存在していてもよい。

【0016】前記「炭化水素基」の置換基の具体例のうちは、「置換されていてもよいカルバモイル基」としてはたとえば、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>1-10</sub>アルカノイル基、C<sub>6-10</sub>アリールカルボニル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシフェニル基などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基および環状アミノカルボニル基などが用いられ、具体的にたとえれば、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-アセチルカルバモイル、N-ベンジルカルバモイル、N-(p-メトキシフェニル)カルバモイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、モルホリノカルボニルなどが用いられる。「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としてはたとえば、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいチオカルバモイル基が用いられ、たとえば、チオカルバモイル、N-メチルチオカルバモイル、N-プロピルチオカルバモイルなどが用いられる。「置換されていてもよいカルバモイルオキシ基」はたとえば、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル

13

ルオキシ基が用いられ、具体的にはたとえば、カルバモイルオキシ、N-メチルカルバモイルオキシ、N,N-ジメチルカルバモイルオキシ、N-エチルカルバモイルオキシ、N-フェニルカルバモイルオキシなどが用いられる。

【0017】「炭化水素基」の置換基における複素環基、複素環オキシ基、複素環オキシ基および複素環アミノ基の複素環基としては、「前記「炭化水素カルボニル基」における複素環基と同様の基が用いられる。前記「置換されていてもよいアルキル基」の「アルキル基」、「置換されていてもよいアルケニル基」の「アルケニル基」、「置換されていてもよいシラルキル基」の「シラルキル基」および「置換されていてもよい環状炭化水素基」の「環状炭化水素基」が用いられていてもよい置換基としては、たとえば前記「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が用いられていてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。前記「炭素原子に結合する有する置換されていてもよい非芳香族複素環基」の置換基としては、「前記「置換されていてもよい炭化水素基」において例示した炭化水素基およびその置換基などがあげられる。

【0018】R<sup>1</sup>としては、「置換されていてもよい炭化水素基」などが好ましく、たとえば水素基、C<sub>1-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、アミノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、アジド基、複素環基などから選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基などであり、具体的には、シクロプロピルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、1-エトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、メチルチオメチル、2-アミノエチル、フルオロメチル、2-フルオロエチル、2-ジフルオロエチル、クロロメチル、2-クロロエチル、2-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-プロポキシエチル、2-ブトキシエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、カルボキシメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチル、2-カルボキシプロピル、3-カルボキシプロピル、1-カルボキシブチル、シアノメチル、1-カルボキシ-1-メチルエチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル、1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル、1-left-ブトキシカルボニル-1-メチルエチル、1-ベンジロキシカルボニル

14

ル-1-メチルエチル、1-ビバロイルオキシカルボニル-1-メチルエチル、カルバモイルメチル、N-メチルカルバモイルメチル、N,N-ジメチルカルバモイルメチル、2-アジドエチル、2-(ピラゾリル)エチル、2-(イミダゾリル)エチル、2-(2-オキシピロリジン-3-イル)エチル、1-カルボキシ-1-(2,3,4-トリヒドロキシフェニル)メチルなどが挙げられる。R<sup>2</sup>として最も好ましいものは、たとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、フルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、シアノメチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、カルバモイルメチル、N-メチルカルバモイルメチル、N,N-ジメチルカルバモイルメチルなどのハロゲン、水素基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびカルバモイル基から選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよい直鎖状または分枝状のC<sub>1-6</sub>アルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルなどのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、シクロプロピルメチルなどのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル基などが挙げられる。特に置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基が好ましい。

【0019】R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は一方が置換されていてもよいビリジニウム基を、他方が水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、あるいはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は互いに結合して4級化した窒素原子を含む置換されていてもよい複素環を示す。「置換されていてもよいビリジニウム基」としては、たとえば



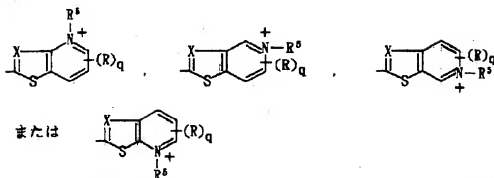
〔式中、R<sup>2</sup>は置換されていてもよい炭化水素基を、RはC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、アミノ、ニトロ、ハロゲンまたはカルボキシを、dは0ないし4の整数をそれぞれ示す〕で表される基などが用いられる。R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が互いに結合して4級化した窒素原子を含む置換されていてもよい複素環を示す場合。

【化16】

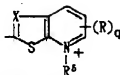




で示される基としては、たとえば式



または

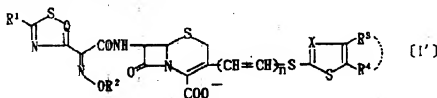


(式中、qは0でない3の整数を、その他の記号は前記と同意義を示す)で表される6員不飽和複素環などが用いられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、R<sup>2</sup>で示される「炭素原子を介して結合する基」とおおよびqは、それぞれ0が好ましい。R<sup>1</sup>としては、メチルなどのC<sub>1</sub>-アルキル基などが好ましい。R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>としては、R<sup>2</sup>が置換されていてもよいピリジ\*

\*ニウム基で、R<sup>4</sup>が水素原子であるか、あるいはR<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>が互いに結合して4級化した複素環を含む6員不飽和複素環を形成する場合などが好ましい。

【0020】QおよびXはそれぞれ窒素原子またはCHを示す。QおよびXはそれぞれ窒素原子が好ましい。YはS、OまたはCH<sub>2</sub>を示す。YはSが好ましい。すなわち、化合物(1)としては(1')

【化17】



(式中の記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはそのエステルあるいはその塩が好ましい。nは0または1を示すが、1であるのが好ましい。

※【0021】

【化18】

前記化合物(1)において4位の-COOの右肩に付した⊖はカルボキシル基がカルボキシレートアニオンになったものであり化合物(1)の3位の置換基(以下A<sup>⊖</sup>と略称することがある)

上の陽電荷と対になって分子内塩を形成していることを示す。一方、化合物(1)は薬理学的に受容されるエステルまたは塩を形成してもよい。薬理学的に受容される塩としては無機塩基塩、アンモニウム塩、有機塩基塩、有機酸付加塩、有機塩付加塩、塩基性アミノ酸塩などが用いられる。無機塩基塩を生成させる無機塩基としてはアルカリ金属(たとえばナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(たとえばカルシウムなど)などが、有機塩基塩を生成させる有機塩基としてはたとえばプロカイン、2-フェニルエチルベンジルアミン、ジベンジルエチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、ポリヒドロキシアルキルアミン、N-メチルグルコサミ

ンなどが、有機酸付加塩を生成させる有機酸としてはたとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが、有機酸付加塩を生成させる有機酸としてはたとえばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸などが、塩基性アミノ酸塩を生成させる塩基性アミノ酸としてはたとえばリジン、アルギニン、オルニチン、ヒスチジンなどが用いられる。これらの塩のうち塩基塩(すなわち無機塩基塩、アンモニウム塩、有機塩基塩、塩基性アミノ酸塩)は化合物(1)の置換基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>中にアミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アラルキルアミノ基、環状アミノ基、含窒素複素環基などの塩基性基が存在する

場合に形成しうる置換加塩を意味する。また置換加塩と  
しては

\*【化19】

化合物【1】の分子内塩を形成している部分、すなわち4位のカルボキシレ  
ート部分(COO<sup>-</sup>)と3位の<CH=CH><sub>n</sub>S-A<sup>+</sup>部分に酸が1モル付加  
して4位がカルボキシル基(COOH)、3位が<CH=CH><sub>n</sub>S-A<sup>+</sup> Z<sup>-</sup>  
【式中、Z<sup>-</sup>は硫酸根、硝酸根からプロトンH<sup>+</sup>をとりのぞいてできるアニオ  
ンを示す】

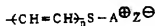
たとえばクロライドイオン、ブロマイドイオン、スル  
フェートイオン、p-トルエンサルホンネートイオン、メタ  
ンサルホンネートイオン、トリフルオロアセテートイオン  
など)となった塩も含まれる。化合物【1】のエステル  
誘導体は分子中に含まれるカルボキシル基をエステル化  
することにより生成されるエステルを意味し、合成中  
間体として利用できるエステルおよび代謝上不安定な無  
毒のエステルである。合成中間体として利用できるエス  
テルとしては置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルエス  
テル、C<sub>1-4</sub>アルケニルエステル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキ  
ルエステル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-4</sub>アルキルエス  
テル、置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アリールエステル、  
置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アリールエステル、ジC  
<sub>6-10</sub>アリール-メチルエステル、トリC<sub>6-10</sub>アリール-  
メチルエステル、置換シリルエステルなどが用いられ  
る。

【0022】「置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルエ  
ステル」としては、たとえばメチル、エチル、n-プロ  
ピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-  
ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等  
が用いられ、それらは例えば、ベンジルオキシ、C<sub>1-4</sub>  
アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル等)、トリ  
メチルシリル、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素  
等)、アセチル、ニトロベンゾイル、メシルベンゾイ  
ル、フタルイミド、サクシニミド、ベンゼンサルホニ  
ル、フタルイミド、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ(例、ジメ  
チルアミノ等)、ビリジル、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニ  
ル(例、メチルスルフィニル等)、シアノ等で1~3個  
置換されていてもよく、そのような基としては具体的に  
は例えば、ベンジルオキシメチル、2-メチルスルホニ  
ルエチル、2-トリメチルシリルエチル、2,1,2-2-トリ  
クロロエチル、2-ヨードエチル、アセチルメチル、  
p-ニトロベンゾイルメチル、p-メシルベンゾイルメ  
チル、フタルイミドメチル、サクシニミドメチル、ベ  
ンゼンサルホニルメチル、フタルイミドメチル、ジメ  
チルアミノエチル、ビリジン-1-オキシド-2-メチ  
ル、メチルスルフィニルメチル、2-シアノ-1,1-ジ  
メチルエチルなどが用いられる。【C<sub>3-10</sub>アルケニル  
エステル」を形成するC<sub>3-10</sub>アルケニル基としてはビニ  
ル、アリル、1-プロペンニル、イソプロペンニル、1-ブ  
テンニル、2-ブテンニル、3-ブテンニル、メタリル、1,  
1-ジメチルアリル、3-メチル-3-ブテンニルなどが

用いられる。

【0023】「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルエステル」を形成  
するC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基としてはシクロプロピル、  
シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シク  
ロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチルなどが用い  
られる。【C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-4</sub>アルキルエス  
テル」を形成するC<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-4</sub>アルキル基  
としてはシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチ  
ル、シクロヘキシルメチルなどが用いられる。「置換さ  
れていてもよいC<sub>1-10</sub>アリールエステル」を形成する  
「C<sub>6-10</sub>アリール基」としてはたとえばフェニル、α-  
ナフチル、β-ナフチル、ピフェニル等が用いられ、  
それらは例えば、ニトロ、ハロゲン(例、フッ素、塩  
素、臭素等)等で1~3個置換されていてもよく、その  
ような基として具体的には例えば、p-ニトロフェニ  
ル、p-クロロフェニルなどが用いられる。

【0024】「置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アリール  
エステル」を形成する「C<sub>1-10</sub>アリール基」としてはた  
とえば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニル  
エチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル等が用い  
られ、それらは例えば、ニトロ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(例、  
メトキシ等)、C<sub>1-4</sub>アルキル(例、メチル、エチル  
等)、ヒドロキシで1~3個置換されていてもよく、その  
ような基として具体的には例えば、p-ニトロベンジ  
ル、p-メチルベンジル、3,5-ジtert-ブチル-  
4-ヒドロキシベンジルなどが用いられる。「ジC<sub>6-10</sub>  
アリール-メチルエステル」を形成するジC<sub>6-10</sub>アリ  
ール-メチル基としてはベンズヒドリルなどが、トリC  
<sub>6-10</sub>アリール-メチルエステルを形成するトリC<sub>6-10</sub>ア  
リール-メチル基としてはトリチルなどが、置換シリ  
ルエステルを形成する置換シリル基としてはトリメチルシ  
リル、tert-ブチルジメチルシリル、-Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C  
H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-などが用いられる。前記したエ  
ステルには4位のエステルを含む。このように4位が前  
記のエステル基であるものは3位に式



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される基を有  
する塩を形成している。

【0025】本発明は前記エステル誘導体のほかに、生  
体内において化合物【1】に変換される薬理学的に受容

19

しうる化合物も包含する。本発明の化合物 (I) および原料化合物の  $n=1$  の場合には、シス異性体 (Z体)、トランス異性体 (E体) およびシス、トランス混合物が包含されるものとする。本発明の化合物 (I) は、トランス異性体 (E体) が好ましい。化合物 (I) については、例えばシス異性体 (Z体) は式 (XVII)

[化21]



[XVII]

で表わされる部分構造を有する幾何異性体の1つを意味し、トランス異性体は式 (XVIII)

[化22]



[XVIII]

で表わされる部分構造を有する幾何異性体を意味する。

【0026】本明細書において特に明記されていない場合の各置換基の具体例は次の通りである。

ハロゲン：フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど；  
 $C_{1-6}$ アルキル基：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチルなど；  
 $C_{1-6}$ アルキル基：上記  $C_{1-6}$ アルキル基及びベンチル、2-ジメチルプロピル、ヘキシルなど；  
 $C_{2-6}$ アルケニル基：ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、メタリル、1,1-ジメチルアリルなど；  
 $C_{2-6}$ アルキニル基：エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-ヘキシニルなど；  
 $C_{3-6}$ シクロアルキル基：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルなど；  
 $C_{3-6}$ シクロアルキル基：上記  $C_{3-6}$ シクロアルキル基及びシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシルなど；  
 $C_{6-10}$ アリール基：フェニル、ナフチルなど；  
 $C_{7-10}$ アラール基：ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、ベンズヒドリルなど；  
【0027】 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニルオキシ基：メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、 $tert$ -ブトキシカルボニルオキシなど；  
 $C_{1-6}$ アルコキシ基：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、 $t$ -ブトキシ、ベンチルオキシ、2-ジメチルプロピルオキシ、ヘキシルオキシなど；  
 $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基：シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなど；

$C_{6-10}$ アリールオキシ基：フェノキシ、ナフチルオキシなど；

$C_{7-10}$ アラールオキシ基：ベンジルオキシ、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、ベンズヒドリルオキシなど；

【0028】 $C_{1-6}$ アルキル基：メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、2-ジメチルプロピル、ヘキシルなど；

$C_{3-10}$ シクロアルキル基：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシルなど；

$C_{6-10}$ アリール基：フェニル、ナフチルなど；

$C_{7-10}$ アラール基：ベンジル、フェニルエチル、ベンズヒドリル、トリルなど；

$C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基：メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、 $t$ -ブチルスルフィニルなど；

$C_{1-6}$ アルキルホルボニル基：メチルホルボニル、エチルホルボニル、プロピルホルボニル、イソプロピルホルボニル、ブチルホルボニル、イソブチルホルボニル、 $t$ -ブチルホルボニル、ペンチルホルボニル、2-ジメチルプロピルホルボニル、ヘキシルホルボニルなど；

【0029】モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基：メチルアミノ、エチルアミノ、 $n$ -プロピルアミノ、 $n$ -ブチルアミノなど；

$ジ C_{1-6}$ アルキルアミノ基：ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ- ( $n$ -プロピル) アミノ、ジ- ( $n$ -ブチル) アミノなど；

$ジ C_{1-6}$ アルキルアミノ基：上記  $ジ C_{1-6}$ アルキルアミノ基及びジ (ベンチル) アミノ、ジ ( $n$ -ヘキシル) アミノなど；

トリ  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基：トリメチルアミノ、トリエチルアミノ、トリ ( $n$ -プロピル) アミノ、トリ ( $n$ -ブチル) アミノなど；

$C_{3-10}$ シクロアルキルアミノ基：シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノなど；

$C_{6-10}$ アリールアミノ基：アニリン、 $N$ -メチルアニリンなど；

$C_{7-10}$ アラールアミノ基：ベンジルアミノ、1-フェニルエチルアミノ、2-フェニルエチルアミノ、ベンズヒドリルアミノなど；

環状アミノ基：ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、1-ピロリルなど；

$C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基：アセトアミド、プロピオンアミド、ブチロアミド、パレオアミド、ヒバロアミドなど；

21

C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニルアミノ基：ベンズアミド、ナフトイルアミド、フタルイミドなど；

【0030】C<sub>1-6</sub>アルカノイル基：ホルミル、アセチル、プロピオンル、ブチル、パレイル、ヒバロイル、サクシニル、グルタリルなど；

C<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基：アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ、パレイルオキシ、ヒバロイルオキシなど；

C<sub>1-10</sub>アルカノイルオキシ基：上記C<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基及びホルミルオキシ；ヘキサノイルオキシ、ヘ

プタノイルオキシなど；

C<sub>3-5</sub>アルケノイル基：アクリロイル、クロトノイル、マレオイルなど；

C<sub>2-6</sub>アルケノイルオキシ基：アクリロイルオキシ、クロトノイルオキシ、マレオイルオキシなど；

C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニル基：ベンゾイル、ナフトイル、フタルイル、フェニルアセチルなど；

C<sub>6-10</sub>アリール-カルボニルオキシ基：ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、フェニルアセチルオキシなど；

C<sub>1-6</sub>アルコキシ-フェニル基：メトキシフェニル、エトキシフェニル、プロポキシフェニル、ブトキシフェニル、

tert-ブトキシフェニルなど；

【0031】C<sub>1-10</sub>アルコキシ-カルボニル基：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、

イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、

ペンチルオキシカルボニル、2,2-ジメチルプロピルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、

ヘプチルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニルなど；

C<sub>1-10</sub>アルコキシ-カルボニルオキシ基：メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、

プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、

ブトキシカルボニルオキシ、イソブトキシカルボニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、

ペンチルオキシカルボニルオキシ、2,2-ジメチルプロピルオキシカルボニルオキシ、

ヘキシルオキシカルボニルオキシ、ヘプチルオキシカルボニルオキシ、

デシルオキシカルボニルオキシなど；

C<sub>3-10</sub>シクロアルキルオキシ-カルボニル基：シクロプロピルオキシカルボニル、

シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシル

オキシカルボニル、シクロヘプチルオキシカルボニル、シクロオクチルオキシカルボニル、

シクロデシルオキシカルボニルなど；

C<sub>3-10</sub>シクロアルキルオキシ-カルボニルオキシ基：シクロプロピルオキシカルボニル

22

オキシカルボニルオキシ、シクロデシルオキシカルボニルオキシなど；

【0032】C<sub>6-10</sub>架橋環式炭化水素オキシ-カルボニル基：ノルボルニルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニルなど；

C<sub>2-10</sub>アルケニルオキシ-カルボニル基：アリルオキシカルボニルなど；

C<sub>6-10</sub>アリールオキシ-カルボニル基：フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなど

C<sub>7-10</sub>アラキルオキシ-カルボニル基：ベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニルなど；

C<sub>3-10</sub>アルコキシ-カルボキサミド基：メトキシカルボキサミド (CH<sub>3</sub>OCONH-)、

tert-ブトキシカルボキサミドなど；

C<sub>6-10</sub>アリールオキシ-カルボキサミド基：フェノキシカルボキサミド (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCONH-) など；

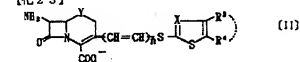
C<sub>7-10</sub>アラキルオキシ-カルボキサミド基：ベンジルオキシカルボキサミド (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCONH-)、

ベンズヒドリルオキシカルボキサミドなど；

【0033】本発明の化合物 (I) の製造法を以下に詳しく述べる。

製造法 (1)：たとえは式 (II)

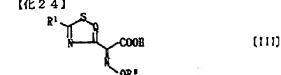
【化23】



(式中の記号は前記と同意義を示す。) で表わされる 7-アミノ化合物またはそのエステルあるいはその塩と式

(III)

【化24】



(式中の記号は前記と同意義を示す。) で表わされるカルボン酸またはその塩あるいはその反応性誘導体で反応させることにより化合物 (I) を合成することができる。

【0034】本発明は 7-アミノ化合物 (II) をカルボン酸 (III) またはその塩あるいはその反応性誘導体でアシル化する方法である。この方法においてカルボン酸 (III) は遊離のまま、またはその塩あるいはその反応性誘導体が 7-アミノ化合物 (II) の 7 位アミノ基のアシル化剤として用いられる。すなわち遊離酸 (III) または遊離酸 (III) の無機塩基塩、有機塩基塩、酸ハライド、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステルなどの反応性誘導体がアシル化反応に供される。無機塩基塩としてはアル

カリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩など)などが、有機塩基塩としてはたとえトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などが、酸ハライドとしてはたとえば塩化クロライド、酸プロミドなどが、混合酸無水物としてはモノC<sub>1-6</sub>アルキル炭酸混合酸無水物(たとえば遊離酸 [I1] とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ(p-ニトロベンジル)炭酸、モノアリル炭酸などとの混合酸無水物)、C<sub>1-6</sub>脂肪族カルボン酸混合酸無水物(たとえば遊離酸 [I1] と酢酸、トリクロロ酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセチル酢酸などとの混合酸無水物)、C<sub>1-6</sub>芳香族カルボン酸混合酸無水物(たとえば遊離酸 [I1] と安息香酸、p-トルイール(たとえば遊離酸 [I1] と安息香酸、p-トルイール、p-クロロ安息香酸などとの混合酸無水物)、有機スルホン酸混合酸無水物(たとえば遊離酸 [I1] とメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの混合酸無水物)などが、活性アミドとして単合置換基置換化合物とのアミド(たとえば遊離酸 [I1] とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾールなどとの酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物はC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン、オキシ基、チオソ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基などで置換されていてもよい。)などがあげられる。活性エステルとしてはβ-ラクタムおよびβ-プロピオラクトンなどの目的に用いられるものはすべて利用できる。たとえば有機リン酸エステル(たとえばジエチルシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステルなど)のほかp-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシニミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステルなどがあげられる。活性チオエステルとしては芳香族硫黄系チオール化合物とのエステル(たとえば2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾールチオールエステルなどで、これらの複素環はC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基などで置換されていてもよい。)が挙げられる。一方、7-アミノ化合物 [I] は遊離のまま、その塩あるいはエステルとして用いられる。7-アミノ化合物 [I] の塩としては無機塩基塩、アンモニウム塩、有機塩基塩、無機酸付加塩、有機酸付加塩などがあげられる。無機塩基塩としてはアルカ

リ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩など)などが、有機塩基塩としてはたとえトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などが、無機酸付加塩としてはたとえば塩化水素塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などが、有機酸付加塩としては炭酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。7-アミノ化合物 [I] のエステルとしては化合物 [I] のエステル誘導体としてすでに述べたエステルがここでもそのままあげられる。すなわちC<sub>1-6</sub>アルキルエステル、C<sub>2-6</sub>アルケニルエステル、C<sub>1-6</sub>シクロアルキルエステル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルエステル、C<sub>6-10</sub>アリールエステル、C<sub>7-12</sub>アリールエステル、ジ-C<sub>1-6</sub>アリールメチルエステル、トリ-C<sub>1-6</sub>アリールメチルエステル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキルエステルなどが挙げられる。原料物質 [I1]、その塩及びその反応性誘導体は公知の方法(例えば、特開昭60-231684号、特開昭62-149682号等に記載の方法)またはそれに準ずる方法によって容易に製造できる。化合物 [I1] の反応性誘導体は反応混合物から単離された物質として7-アミノ化合物 [I] と反応させてもよい、または単離前の化合物 [I1] の反応性誘導体を含有する反応混合物をそのまま7-アミノ化合物 [I] と反応させることもできる。カルボン酸 [I1] を遊離酸または塩の状態で使用する場合は適当な溶剤を用いる。縮合剤としてはたとえばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのN,N'-ジ置換カルボジイミド類、たとえばN,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-チオカルボニルジイミダゾールなどのアゾラジイミド類、たとえばN-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、オキシセチレン、アルコキシセチレンなどの脱水剤、たとえば2-クロロピリジニウムメチルアイオダイド、2-フルオロピリジニウムメチルアイオダイドなどの2-ハロゲンピリジニウム塩類などが用いられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応はカルボン酸 [I1] の反応性誘導体を逐て進行すると考えられる。反応は一般に縮合中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜に選択される。このような溶媒としてはたとえばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレンジクロール-ジメチルエーテルなどのエーテル類、たとえば酢酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチルなどのエステル類、たとえばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、たとえばn-ヘキサン、ペンゼン、トルエンなどの炭化水素類、たと

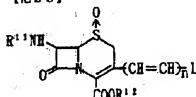
えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；たとえばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、たとえばアセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類などのほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルスルホアミド、水などが単独または混合溶媒として用いられる。アシル化剤〔II〕の使用量は7-アミノ化合物〔I〕1モルに対して通常約1~5モル、好ましくは約1~3モルである。反応は約-60~80℃、好ましくは約-40~50℃、最も好ましくは約-30~30℃の温度範囲で行われる。反応時間は7-アミノ化合物〔I〕およびカルボン酸〔III〕の種類、溶媒の種類（混合溶媒の場合はその混合比も）、反応温度などに依存し、通常約1分~72時間、好ましくは約15分~10時間である。アシル化剤として酸ハライドを用いた場合は放出されるハロゲン化水素を反応系から除去する目的で脱水剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱水剤としてはたとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、たとえばトリエチルアミン、トリ（n-プロピル）アミン、トリ（n-ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、ア-コロジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン；たとえばプロピレンオキシド、エピク\*

10

\*ロヒドリンなどのアルケンオキシドなどが挙げられる。

〔0035〕本反応の原料の7-アミノ化合物〔I〕のうちY=Sである化合物もしくはそのエステルまたはその塩はたとえば、つぎのようにして得られる。まず式〔VII〕

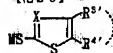
〔化25〕



〔VII〕

〔式中、R<sup>11</sup>はアミノ基の保護基、R<sup>12</sup>はカルボキシ基の保護基；Lはハロゲン原子、低級アルキルオキシ基、またはスルホニルオキシ基、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物と式〔VIII〕

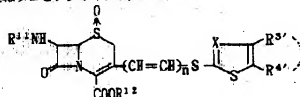
〔化26〕



〔VIII〕

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされるピリジン化合物またはその塩とを反応させて、式〔IX〕

〔化27〕

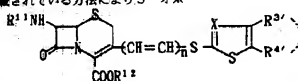


〔IX〕

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造し、ついで、例えば特開昭55-154978などに記載されている方法によりS-O※

※キシドを還元して、式〔X〕

〔化28〕

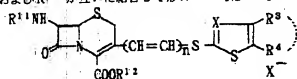


〔X〕

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を製造する。ついで、化合物〔X〕に、R<sup>3'</sup>またはR<sup>4'</sup>で示される置換されていてもよいピリジル基またはR<sup>3'</sup>およびR<sup>4'</sup>が互いに結合して形★

★成される窒素原子を含む置換されていてもよい複素環中の窒素原子を4級化させる化合物（以下4級アモニウム化剤という。）を反応させて式〔XI〕

〔化29〕



〔XI〕

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物を得る。ついで必要により保護基を除去することによ

50

27

り化合物 (11) を製造できる。上記4級アンモニウム化剤としてはたとえばR<sup>1</sup>-Z (R<sup>1</sup>は前記と同意義であり、Zは脱離基を示す。) で置換される化合物が挙げられる。

【0036】 R<sup>12</sup> で示されるカルボキシ基の保護基としては、前記のエステルが挙げられる。特に、トリメチルシリル基等のトリ (低級) アルキルシリル基、ベンズヒドリル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブチル基、p-ニトロベンジル基、フェニル基等通常この分野で用いられ、容易に除去し得るカルボキシ基の保護基が好ましい。

【0037】 R<sup>11</sup> で示されるアミノ基の保護基として、前記のアミノ基の保護基が挙げられる。特に、トリメチルシリル基等のトリ (低級) アルキルシリル基、ホルミル基、トリフルオロアセチル基、アセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、メトキシアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-エトロベンジルオキシカルボニル基等のアシル系保護基、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアルキル基系の保護基が好ましい。Lは、クロル、ブロム、ヨウ素等のハロゲン原子、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ、3-オキソブチルオキシ等のアシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等のアルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、ナフタレンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-tert-ブチルベンゼンスルホニルオキシ、p-メトキシベンゼンスルホニルオキシ、p-クロロベンゼンスルホニルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ等のアリールスルホニルオキシ基が好ましい。特にベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ基が好ましい。Zは脱離基を示すが、クロル、ブロム、ヨウ素等のハロゲン原子等が好ましい。

【0038】 化合物 (VII) は塩としても用いられる。化合物 (VIII) の塩としてはたとえばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミンとの付加塩などがあげられる。化合物 (VII) と化合物 (VIII) との求核置換反応は、通常アセトン等のケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類などの不活性溶媒中で行なうのがよい。求核試薬 (VIII) の使用量は化合物 (VII) 1 モル

28

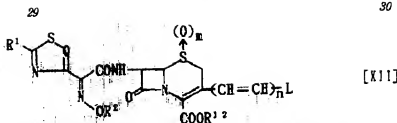
に対して通常1~5モル、好ましくは約1~3モルである。反応温度は-30℃~120℃、好ましくは-20℃~80℃である。反応は5分から24時間、好ましくは15~100時間で行なわれる。また、本反応は塩基や塩類を添加することによって反応を促進させることができる。これらの塩基、塩類としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミンのような有機アミンが挙げられる。また塩類としてはテトラブチルアンモニウム塩のような第4級アンモニウム塩等が用いられる。

【0039】 化合物 (X) と反応させるR<sup>12</sup>Zで表わされる化合物としては、例えばC<sub>1</sub>-低級アルキルハライド、C<sub>2</sub>-低級アルケニルハライド、C<sub>3</sub>-低級アルキルニルハライド、ヒドロキシ低級アルキルハライド、カルボキシ低級アルキルハライド、カルボキシル低級アルキルハライド、低級アルケノイル低級アルキルハライド等が挙げられ、上記各種ハライドとしては、クロライド、ブロマイド、ヨウダイド等が挙げられる。化合物 (X) と4級アンモニウム化剤との反応は通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四酸化炭素等のハロゲン炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類などの不活性溶媒中で行なうのがよい。4級アンモニウム化剤の使用量は、例えば5.0モル、好ましくは5~20モルである。反応温度は0℃~120℃、好ましくは15~100℃である。反応は0.5~48時間、好ましくは、1~24時間で行なわれる。前記で得られた化合物 (XI) から保護基を除去するには、例えば、保護基がトリ (低級) アルキルシリル基である場合には、水で処理することにより行なうことができる。また、ベンズヒドリル基、トリチル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ホルミル基等の保護基である場合には、酢酸、塩酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、フェノール、クレゾール類等で処理すれば除去できる。前記脱保護反応によりY=Sである7-アミノ体 (18) が得られる。

【0040】 Y=Sである化合物 (1) はたとえば製造法 (2) および (3) によっても製造される。

製造法 (2) : たたとえ式 (X11)

【化30】

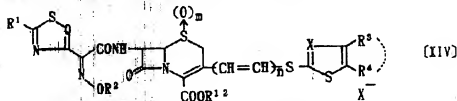


〔式中、mは0または1、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物と式 (VII) を  
【化31】

\* 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物とを反応させ、式 (XIII)  
【化32】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物と式 (XIV)  
化合物を製造し、ついで4級アンモニウム化剤と反応させ※  
【化33】

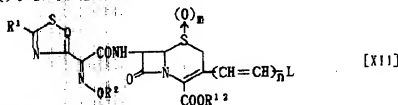


〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表わされる化合物を製造し、更に保護基を除去することによる前記  
(1) 記載の化合物の製造法。

【0041】化合物 (XII) と化合物 (XIII) の求核置換反応は、製造法 (1) の化合物 (VII) と化合物 (VII) との反応と同様の反応条件下に行うことができる。化合物 (XIII) の4級アンモニウム化は、製造法 (1) \*

★の化合物 (X) と4級アンモニウム化剤との反応と同様の反応条件下に行うことができる。かくして得られた化合物 (XIV) は、製造法 (1) で示した方法により保護基の除去を行なうことができ、式 (I) の本発明化合物が製造される。

【0042】製造法 (3) : たとえば式 (XII)  
【化34】



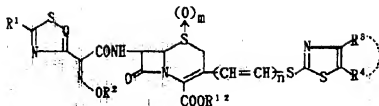
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物と式 (XV)  
【化35】



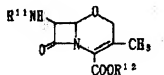
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物とを反応させ、式 (XIV)  
【化36】



32



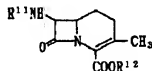
10



[XIX]

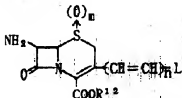
(式中の記号は前記と同意義を示す。)で表される 3-メチルオキササフェムあるいは式 (IX)

401



[XX]

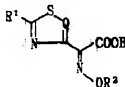
【化37】



[XVI]

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物とす。〔111〕

【化38】



[111]

〔式中の記号は前記と同義を示す。〕で表されるカルボシム酸またはその塩あるいはその反応性誘導体と製造法(1)とを明確に規定させることにより製造される。更に、本製造法における化合物(XV)は、化合物(VII)と4級アミノニウム化合物とを製造法(1)の化合物(X)の4級アミノニウム化合物と同様の反応条件下に行うことにより製造される。Y=OまたはCH<sub>2</sub>である化合物(1)は、例えば特開昭53-21188号であるテドロロンテス、26巻、3787頁(1988年)に記載の方法またはこれに準ずる方法によって製造した化合物を原料として、また、US4132528やテロサイクルズ、7巻、839頁(1977年)に記載の方法またはこれに準ずる方法によって製造した式(XI)

【化39】

20 【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される 3-メチルカルバセフェムを、特開昭 55-154978 に記載の方法またはそれに準ずる方法によって製造した化合物を原料とし、製造法 (1) ~ (3) に準じて製造される。前記した製造法 (1) ~ (3) の反応のうち、必要であれば保護基の除去および縮合を行うことにより本発明の目的化合物 (1) を得ることができ、以下に保護基の除去方法および縮合法について説明する。

【0044】保護基除去法：前記した通り $\beta$ -ラクタムおよびペプチド合成の分野ではアミノ基の保護基は充分

30 に研究されているその保護法及び脱保護法はそれぞれに確立されている。本発明においても保護基の除去は従来の技術をそのまま利用できる。たとえモノハロゲンオセチル基(例、クロロオセチル、ブロモオセチルなど)はチオア原基により、アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)は酸(例、塩酸など)により、アラールキルオキシカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、p-メチルベンジルオキシカルボニルなど)、p-ニコロベンジルオキシカルボニルなど)は触媒還元により、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルは亜鉛と酸(例、酢酸など)により除去することができ、一方、合成中間体として化合物(1)がエステル化されている場合もそれ自体公知の方法またはそれに準ずる方法によってエステル残基を除去することができる。たとえば2-メチルスルホニルエステルエタールはアルカリにより、アラールキルエステル(例、ベンジルエステル、ペンズヒルエステル、p-トキシベンジルエステル、p-ニコロベンジルエステルなど)は酸(例、トリフルオロ酢酸など)または触媒還元により、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルは亜鉛と酸(例、酢酸など)により、シリル

40

50

33

エステル(例、トリメチルシリルエステル、tert-ブチルジメチルシリルエステルなど)は水のみにより除去することができる。S-オキシドの還元は、β-ラクタム分野で確立されている方法が用いられ、本発明においても従来の技術をそのまま利用できる。たとえば、三酸化リン、三臭化リンが用いられる。

化合物(1)の精製法:製造法(1)~(3)に記載した各種製造法により、また必要であれば前記の精製精製法を用いて行うことにより反応混合物中に生成した化合物(1)は抽出法、カラムクロマトグラフィー、沈降法、再結晶法などの公知の処理手段によって単離精製することができる。一方、単離された化合物(1)を公知の方法により所望の生理学的に受容される塩へと変換することもできる。

【0045】本発明の化合物(1)はスペクトルの広い抗菌活性を有し、毒性が低く、人および哺乳動物(例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚等)における病原性細菌により生ずる種々の疾病、たとえば気道感染、尿路感染の予防ならびに治療のために安全に使用される。抗菌性化合物(1)の肉抽出スペクトルの特徴としてつぎのような点が挙げられる。

- (1) 多種のグラム陰性菌に対して非常に高い活性を示す。
  - (2) グラム陽性菌(たとえばスタフィロコッカス・アウレウス、コリネバクテリウム・ジフテリオエ等)に対して高い活性を有している。
  - (3) メチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)に対して高い活性を有している。
  - (4) 多くのβ-ラクタマーゼ産生性グラム陰性菌(たとえばエシェリヒア属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属等)に対しても高い活性を示している。
- また本発明の抗菌性化合物(1)は、(1)優れた安定性を有する、(2)血中濃度が高い、(3)効果の持続時間が長い、(4)組織移行性が顕著であるなどの特徴を有している。

【0046】本発明の化合物(1)は公知のペニシリン剤、セファロsporin剤と同様に注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤(特に注射剤が好ましい)として経口または経皮的に投与できる。投与量は前記したような病原性細菌に感染した人および動物の体重1kgあたり化合物(1)として0.5~80mg/日、より好ましくは2~40mg/日を1日2~3回に分割して投与すればよい。注射剤として用いられる場合の担体は、たとえば無菌水、生理食塩水などが用いられ、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、錠剤として用いられる場合は、公知の薬理学的に相容される賦形剤(たとえばデンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等)、結合剤(たとえばデンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース等)、滑沢剤(たとえばステアリン酸マグネシウム、タ

ルク等)、破砕剤(たとえばカルボキシメチルカルシウム、タルク等)と混合して用いられる。なお、本願明細書において用いられている医薬組成物および抗菌組成物は、化合物(1)の単独であってもよく、上記したような担体などが含まれていてもよく、その他抗菌性化合物等が適宜、適量含まれていてもよい。

【0047】

【発明の実施の形態】本発明はさらに下記の参考例、実施例、試験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変換させてもよい。参考例:実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC(Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー)による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製の60F<sub>25</sub>を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで抽出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60(70~230メッシュ)を用いた。「セファデックス」はファルマシア・フライン・ケミカルズ社(Pharmacia Fine Chemicals)製である。XAD-2樹脂はローム・アンド・ハース社製(Rohm & Haas Co.)製である。ダイアイオンHP20は三臭化製である。NMRスペクトルは内部または外部基準としてテトラメチルシランを用いてGemin 200型混合溶剤メーターで測定し、全6値をppmで示した。混合溶剤において( )内に示した数値は各溶媒の容積混合比である。また溶媒における%は溶液100ml中のg数を表す。また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

- s : シングレット(singlet)
- d : ダブルレット(doublet)
- t : トリプレット(triplet)
- q : クワルテット(quartet)
- ABq : AB型クワルテット(AB type quartet)
- dd : ダブル ダブルレット(double doublet)
- m : マルチプレット(multiplet)
- bs : ブロード シングレット(broad singlet)
- J : カップリング定数(coupling constant)

【0048】

【実施例】

参考例1

7β-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[(E)-2-(5-メチルチオエノル[4,5-c]ピリジニウム-2-イル)チオエニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート ヨーゾド  
ジフェニルメチル 7β-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[(E)-2-(トシルオキシ)エニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート 1-オキシド(679mg)、2-メルカプトチアゾロ[4,5-c]ピリジン(216mg)、ジメチルホルムアミド(DMF, 6ml)の混合溶剤にジソプロピルアミン(209μl)を加

35

え、60℃で1時間攪拌した。酢酸エチル(100ml)を加え、釜と食塩水で洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)した。溶媒を留去し残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで抽出しジフェニルメチル7β-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[(E)-2-(チアゾロ[4,5-*b*]ピリジン-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート1-オキシドを油状物として得た(216mg, 32.0%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.48(9H, s), 3.38(1H, d, J=18.2Hz), 4.24(1H, d, J=18.2Hz), 4.58(1H, d, J=4.8Hz), 5.71-5.89(2H, m), 7.00(1H, s), 7.21-7.52(11H, m), 7.63(1H, d, J=15.8Hz), 7.75(1H, d, J=5.6Hz), 8.49(1H, d, J=5.6Hz), 9.20(1H, s)。

この油状物のDMF(1.5ml)溶液を-70℃に冷却し、三塩化リン(86.5μl)を加え10分間攪拌した後、重曹水-酢酸エチル(1:1, 20ml)中に加えた。有機層を分取し水洗後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)した。溶媒を留去し残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(1:1)で溶出し、ジフェニルメチル7β-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[(E)-2-(チアゾロ[4,5-*b*]ピリジン-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレートを油状物として得た(182mg, 83.9%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.48(9H, s), 3.69(1H, d, J=17.6Hz), 3.82(1H, d, J=17.6Hz), 5.05(1H, d, J=4.8Hz), 5.29(1H, d, J=9.0Hz), 5.69(1H, dd, J=4.8, 9.0Hz), 7.00(1H, s), 7.20-7.49(12H, m), 7.75(1H, d, J=5.6Hz), 8.48(1H, d, J=5.6Hz), 9.20(1H, s)。

本油状物をアセトン(12ml)、テトラヒドロフラン(THF, 4ml)に溶解しヨード化メチル(372μl)を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を留去し残留物にエーテルを加えジフェニルメチル7β-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[(E)-2-(5-メチルチアゾロ[4,5-*c*]ピリジニウム-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレートヨードを結晶として得た(174mg, 78.7%)。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43(9H, s), 3.75(1H, d, J=18.0Hz), 4.10(1H, d, J=18.0Hz), 4.44(3H, s), 5.24(1H, d, J=5.0Hz), 5.65(1H, dd, J=5.0, 8.2Hz), 7.00(1H, s), 7.17-7.49(12H, m), 8.13(1H, d, J=8.2Hz), 8.74(1H, d, J=7.2Hz), 8.80(1H, d, J=7.2Hz), 9.74(1H, s)。

## 【0049】参考例2

ジフェニルメチル7β-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[(E)-2-(1-メチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレートヨード

ジフェニルメチル7β-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[(E)-2-(トリルオキシ)エチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート1-オキシド(1.7g)、4-(4-ピリジル)-2-メルカプトチアゾール(582mg)、ジメチルホルムアミド(15ml)の混合物に氷浴下トリエチルアミン(0.42ml)を滴下した。室温で8時間攪拌した後、重曹水中に加え酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒

36

を留去し残留物をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解した。ついで-40℃で3塩化リン(0.65ml)を滴下し、20分間-40℃で攪拌し重曹水中に加えた。酢酸エチルで抽出し水洗乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチルで溶出して、ジフェニルメチル7β-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[(E)-2-(4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレートを結晶として得た(807mg, 47%)。NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.48(9H, s), 3.68(1H, d, J=17.2Hz), 3.72(1H, d, J=17.2Hz), 5.04(1H, d, J=4.8Hz), 5.27(1H, d, J=9.2Hz), 5.68(1H, dd, J=4.8, 9.2Hz), 6.99(1H, s), 7.11(1H, d, J=16Hz), 7.30-7.47(11H, m), 7.66(1H, s), 7.76(2H, d, J=5.2Hz), 8.69(2H, d, J=6.2Hz)。

ジフェニルメチル7β-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[(E)-2-(4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート(137mg)、ヨード化メチル(0.25ml)、テトラヒドロフラン-アセトン(1:3, 2ml)の混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を留去し残留物にイソプロピルエーテルを加え、ジフェニルメチル7β-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[(E)-2-(4-(1-メチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレートヨードを粉末として定量的に得た。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42(9H, s), 3.73(1H, d, J=17.6Hz), 4.07(1H, d, J=17.6Hz), 4.32(3H, s), 5.21(1H, d, J=4.8Hz), 5.61(1H, d, J=4.8, 9.0Hz), 6.95(1H, s), 7.11(1H, d, J=15.8Hz), 7.24-7.49(11H, m), 8.11(1H, d, J=9.0Hz), 8.57(2H, d, J=7.0Hz), 8.98(1H, s), 9.00(2H, d, J=7.0Hz)。

## 【0050】参考例3

7β-アミノ-3-[4-(1-メチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート4-(4-ピリジル)-2-メルカプトチアゾール(388mg)とテトラヒドロフラン(10ml)の混合物にNaH(60%オイル含有, 80mg)を加え、室温で20分間攪拌した。-15℃に冷却下、p-メトキシベンジル7-フェニルアセトアミド-3-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレートを得た(1.10g, 87.3%)。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.46-3.69(3H, m), 3.70(3H, s), 3.94(1H, d, J=17.8Hz), 5.23(2H, s), 5.28(1H, d), 5.82(1H, dd, J=5.0, 8.0Hz), 6.84(2H, d, J=8.4Hz), 7.22-7.30(7H, m), 7.89(2H, d, J=6.0Hz), 8.52(1H, s), 8.66(2H, d, J=6.0Hz), 9.27(1H, d, J=8.4Hz)。

p-メトキシベンジル7-フェニルアセトアミド-3-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート(1.0g)、ジメチルホルムアミド(15ml)の混

合物にヨウ化メチル(2.0ml)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物にエーテルを加え、p-メトキシベンジル 7-フェニルアセトアミド-3-[4-(1-メチルビリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート ヨージドを精製して得た(1.2g, 95%)。

五酸化リン(936mg)とジクロロメタン(6ml)の混合物に冰冷下でピリジン(0.36ml)を加え、冰冷下で1時間攪拌した。ついでp-メトキシベンジル 7-フェニルアセトアミド-3-[4-(1-メチルビリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート ヨージド(1.16g)を加え、さらに1時間攪拌した後、-30℃に冷却し、メタノール(2.0ml)を加え、1時間-10℃で攪拌した後エーテルを加え、上澄みを除いた。残留物をジクロロメタン(6ml)、アニソール(0.5ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(3ml)を冰冷下に加え、室温で1時間攪拌後、溶媒を留去した。残留物にエーテルを加え、乾留をろ取り、重曹水に溶解し、ダイアイオン HP-20クマトグラフィーに付し20%エタノールで溶出し、濃縮、凍結乾燥して7-β-アミノ-3-[4-(1-メチルビリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレートを粉末として得た(427mg, 70%)。NMR(D<sub>2</sub>O): 3.48(1H, d, J=17.6Hz), 3.87(1H, d, J=17.6Hz), 4.80(3H, s), 4.79(1H, d, J=5.2Hz), 5.16(1H, d, J=5.2Hz), 8.27(2H, d, J=7.0Hz), 8.44(1H, s), 8.68(2H, d, J=7.0Hz)。

#### 【0051】 参考例 4

参考例 1と同様にしてジフェニルメチル 7-β-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(2-(7-メチルチアゾロ[5,4-b]ビリジニウム-2-イル)チオエチニル)-3-セフェム-4-カルボキシレート ヨージドを製造した。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42(9H, s), 3.76(1H, d, J=17.6Hz), 4.11(1H, d, J=17.6Hz), 4.56(3H, s), 5.23(1H, d, J=5.4Hz), 5.65(1H, dd, J=5.4, 8.4Hz), 6.99(1H, s), 7.11(7.46(1H, m), 8.08(8.21(4H, m), 8.96(1H, d, J=7.6Hz), 9.07(1H, d, J=5.8Hz)。

#### 【0052】 参考例 5

参考例 3と同様にして以下の化合物を製造した。

7-β-アミノ-3-[4-(1-(2-チアゾリルメチル)ビリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート 塩酸塩  
NMR(D<sub>2</sub>O): 3.64(1H, d, J=17.6Hz), 3.98(1H, d, J=17.6Hz), 5.19(1H, d, J=5.0Hz), 5.40(1H, d, J=5.0Hz), 6.15(2H, s), 7.73(1H, d, J=3.2Hz), 7.85(1H, d, J=3.2Hz), 8.41(2H, d, J=7.0Hz), 8.59(1H, s), 8.93(2H, d, J=7.0Hz)。

7-β-アミノ-3-(5-メチルチアゾロ[4,5-c]ビリジニウム-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート  
NMR(D<sub>2</sub>O): 3.58(1H, d, J=17.6Hz), 4.03(1H, d, J=17.6Hz), 4.58(3H, s), 4.88(1H, d, J=5.2Hz), 5.27(1H, d, J=5.2Hz), 8.49(2H, m), 9.26(1H, s)。

7-β-アミノ-3-[4-(1-メチルビリジニウム-3-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート  
NMR(D<sub>2</sub>O): 3.50(1H, d, J=17.4Hz), 3.88(1H, d, J=17.4Hz), 4.42(3H, s), 4.85(1H, d, J=5.2Hz), 5.18(1H, d, J=5.2Hz), 8.05(1H, d, 6.2, 8.0Hz), 8.15(1H, s), 8.71(1H, d, J=6.2Hz), 8.81(1H, d, J=8.9Hz), 9.21(1H, s)。

7-β-アミノ-3-[4-(1-メチルビリジニウム-2-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.50(1H, d, J=17.6Hz), 3.84(1H, d, J=17.6Hz), 4.40(3H, s), 4.66(1H, d, J=5.4Hz), 4.99(1H, d, J=5.4Hz), 8.15(1H, m), 8.36(1H, m), 8.51(1H, s), 8.62(1H, m), 9.08(1H, m)。

7-β-アミノ-3-[5-メチル-4-(1-メチルビリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート  
NMR(D<sub>2</sub>O): 2.61(3H, s), 3.43(1H, d, J=17.4Hz), 3.80(1H, d, J=17.4Hz), 4.30(3H, s), 4.78(1H, d, J=5.2Hz), 5.12(1H, d, J=5.2Hz), 8.14(1H, d, J=6.4Hz), 8.29(1H, d, J=6.4Hz)。

#### 【0053】 参考例 6

3-(4-ビリジリ)チオフェン

4-ビリジリベンゾ酸(1.23g), 3-プロモチオフェン(1.63g), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.058g), 2M 炭酸ナトリウム水溶液(8ml), トルエン(20ml), エタノール(5ml)の混合物を5時間、窒素気流下加熱還流した。酢酸エチルで抽出し、抽出液は水洗後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)で溶出し、表題化合物を得た(0.8g, 49.7%)。NMR(CDCI<sub>3</sub>): 7.45(2H, d, J=2.2Hz), 7.49(2H, d, J=6.2Hz), 7.56(1H, t, J=2.2Hz), 8.62(2H, d, J=6.2Hz)。

#### 参考例 7

2-(2,4-ジニトロフェニルチオ)-4-(4-ビリジリ)チオフェン

3-(4-ビリジリ)チオフェン(0.8g), 2,4-ジニトロフェニルメチルクロリド(1.29g), ニトロエタン(15ml)の混合物に、塩化アルミニウム(1.33g)を加え、室温で2時間攪拌した。H<sub>2</sub>Oを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、不溶物をろ去し酢酸エチルで抽出した。抽出液は、水洗乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)で溶出し、表題化合物を得た(0.85g, 47.8%)。NMR(CDCI<sub>3</sub>): 7.25(1H, d, J=9.2Hz), 7.51(2H, d, J=6.2Hz), 7.77(1H, d, J=1.6Hz), 8.02(1H, d, J=1.6Hz), 8.26(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 8.70(2H, d, J=6.2Hz), 9.13(1H, d, J=2.6Hz)。

#### 【0054】 参考例 8

7-β-アミノ-3-[4-(1-メチルビリジニウム-4-イル)チオフェン-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

39

2-(2,4-ジニトロフェニルチオ)-4-(4-ピリジル)チオフェン(0.72g), 水酸化カリウム(0.16g), メタノール(15ml)の混合物を30分間加熱還流した後、溶媒を留去して、カリウム 4-(4-ピリジル)チオフェン-2-チオラートを粉末として得た。ろ取りエーテルで洗浄した。本品を参考例3記載の方法によって、p-メチルベンジル 7-フェニルアセトアミド-3-トリフルオロメタンスルホンオキシ-3-セフェム-4-カルボキシレートと反応させ、さらに参考例3と同様に処理して、表題化合物を得た。NMR(D<sub>2</sub>O): 3.08(1H, d, J=17.2Hz), 3.41(1H, d, J=17.2Hz), 4.25(1H, s), 4.63(1H, d, J=6.0Hz), 4.85(1H, d, J=6.0Hz), 7.59(1H, s), 7.99(2H, d, J=6.4Hz), 8.27(1H, s), 8.58(2H, d, J=6.4Hz)。

## 参考例 9

7β-アミノ-3-[4-(1-メチルピリジニウム-3-イル)チオフェン-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート。参考例 6, 7, 8と同様の方法によって、表題化合物を得た。NMR(D<sub>2</sub>O): 3.29(1H, d, J=17.6Hz), 3.53(1H, d, J=17.6Hz), 4.36(3H, s), 4.65(1H, d, J=4.0Hz), 4.98(1H, d, J=4.0Hz), 7.61(1H, d, J=1.4Hz), 8.00(1H, m), 8.02(1H, d, J=1.4Hz), 8.58(2H, m), 9.01(1H, s)。

## 【0055】参考例 10

5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-(2-チエニル)エチルアミン(26.0g)に無水酢酸(42.0ml)を-15℃で滴下した。-15℃で30分間さらに室温で30分間攪拌した後、溶媒を留去した。残留物をトルエン(300ml)に溶解し、パラホルムアルデヒド(7.36g)、p-トルエンスルホン酸水和物(1.94g)を加え、Dean-Stark 水分除留瓶を付し、40分間加熱還流した。炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサナ-アセトン(2:1)で抽出し、表題化合物を得た(24.0g, 65%)。NMR(CDCI<sub>3</sub>): 2.18(1.8H, s), 2.20(1.5H, s), 2.52(3H, s), 2.87-2.89(2H, m), 3.76(1H, t, J=5.8Hz), 3.92(1H, t, J=5.8Hz), 4.55(1H, s), 4.67(1H, s), 7.40(1H, s)。

## 参考例 11

5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-(2,4-ジニトロフェニルチオ)チエノ[3,2-c]ピリジン  
5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン(23.8g), 2-(2,4-ジニトロフェニルチオ)スルフェンクロリド(32.3g), ニトロエタン(240ml)の混合物に、氷冷下、塩化アルミニウム(21.0g)を徐々に加えた。氷冷下に30分間、室温で1時間攪拌し、氷水中に加え酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を留去し表題化合物を結晶として得た。ろ取りイソプロピルエーテルで洗浄した(47.0g, 94%)。NMR(CDCI<sub>3</sub>): 2.21(1.5H, s), 2.24(1.5H, s), 2.92-3.00(2H, m), 3.83(1H, t, J=5.8Hz), 4.60(1H, s), 4.73(1H, s), 7.15-7.29(2H,

40

m), 8.22-8.29(1H, m), 9.10(0.5H, s), 9.11(0.5H, s)。  
【0056】参考例 12

4,5,6,7-テトラヒドロ-2-(2,4-ジニトロフェニルチオ)チエノ[3,2-c]ピリジン  
5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-(2,4-ジニトロフェニルチオ)チエノ[3,2-c]ピリジン(12.3g), 6N HCl(50ml), ジメチルエタノール(50ml), エタノール(15ml)の混合物を7時間加熱還流した。溶媒を留去し、得られた結晶をろ取りエーテルで洗浄した。本結晶は炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)で抽出した。抽出液は乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を留去して、表題化合物を得た。NMR(CDCI<sub>3</sub>): 2.89(2H, t, J=5.8Hz), 3.22(2H, t, J=5.8Hz), 3.98(2H, s), 7.08(1H, s), 7.27(1H, d, J=9.0Hz), 8.23(1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 9.10(1H, d, J=2.4Hz)。

## 参考例 13

2-(2,4-ジニトロフェニルチオ)チエノ[3,2-c]ピリジン  
4,5,6,7-テトラヒドロ-2-(2,4-ジニトロフェニルチオ)チエノ[3,2-c]ピリジン(9.33g), 二酸化マンガナ(50g), ジメチルエタノール(130ml), トルエン(180ml)の混合物を2時間加熱還流した。二酸化マンガナを留去し、ろ液を濃縮し得られた結晶をろ取り、エーテルで洗浄し表題化合物を得た(6.62g, 65%)。NMR(CDCI<sub>3</sub>): 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.82-7.86(1H, m), 7.88(1H, d, J=1.0Hz), 8.25(1H, dd, J=2.6, 9.0Hz), 8.61(1H, d, J=5.8Hz), 9.15(1H, d, J=2.6Hz), 9.22(1H, d, J=1.0Hz)。

## 【0057】参考例 14

カリウム チエノ[3,2-c]ピリジン-2-チオラート  
水酸化カリウム (317mg)のメタノール(25ml)溶液に、2-(2,4-ジニトロフェニルチオ)チエノ[3,2-c]ピリジン(1.33g)を加え、0.5時間加熱還流した。溶媒を留去し得られた結晶をろ取り、エーテルで洗浄して、表題化合物を定量的に得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>): 6.85(1H, s), 7.50(1H, d, J=5.0Hz), 7.97(1H, d, J=5.0Hz), 8.45(1H, s)。

## 参考例 15

2-(2,4-ジニトロフェニルチオ)チエノ[2,3-c]ピリジン  
参考例 10, 11, 12, 13に記載の方法に従って、2-(3-チエニル)エチルアミンから表題化合物を製造した。NMR(CDCI<sub>3</sub>): 7.27(1H, d, J=9.0Hz), 7.78(1H, d, J=5.6Hz), 7.80(1H, s), 8.25(1H, dd, J=2.2, 9.0Hz), 8.64(1H, d, J=5.6Hz), 9.15(1H, d, J=2.6Hz), 9.21(1H, s)。

## 【0058】参考例 16

カリウム チエノ[2,3-c]ピリジン-2-チオラート  
参考例 14と同様に2-(2,4-ジニトロフェニルチオ)チエノ[2,3-c]ピリジンから表題化合物を製造した。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 6.33(1H, s), 6.98(1H, d, J=5.6Hz), 7.93(1H, d, J=5.6Hz), 8.32(1H, s)。

41

## 【参考例 17】

7β-アミノ-3-(5-メチルチエノ[3,2-c]ピリジニウム-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

【参考例 14】で得たカリウム チエノ[3,2-c]ピリジン-2-チオラートを用いて、【参考例 3】と同様の方法によって、表題化合物を得た。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.20(1H, d, J=17.0Hz), 3.70(1H, d, J=17.0Hz), 4.37(3H, s), 4.65(1H, d, J=5.2Hz), 4.96(1H, d, J=5.2Hz), 7.78(1H, s), 8.62(2H, s), 9.41(1H, s)。

## 【参考例 18】

7β-アミノ-3-(6-メチルチエノ[2,3-c]ピリジニウム-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

【参考例 16】で得たカリウム チエノ[2,3-c]ピリジン-2-チオラートを用いて、【参考例 3】と同様の方法によって、表題化合物を得た。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.25(1H, d, J=17.0Hz), 3.81(1H, d, J=17.0Hz), 4.31(3H, s), 4.69(1H, d, J=5.2Hz), 5.02(1H, d, J=5.2Hz), 7.59(1H, s), 8.11(2H, d, J=6.0Hz), 8.57(1H, d, J=6.0Hz), 9.52(1H, s)。

## 【0059】参考例 19

7β-アミノ-3-[(E)-2-(6-メチルチエノ[3,2-c]ピリジニウム-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート ジトリフルオロアセテート

カリウム チエノ[3,2-c]ピリジン-2-チオラート(1.17g)を、0℃に冷却したジフェニルメチル 7β-tert-ブトキシカルボニルアミド-3-[(E)-2-(トリフルオロアセトエチニル)-3-セフェム-4-カルボキシレート 1-オキシド(2.46g)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液に少しづつ加えた。0℃で30分間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水洗乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を留去した。残留物をジメチルホルムアミド(18ml)に溶解し、-40℃に冷却下主塩化リン(0.96ml)を滴下した。-40℃で15分間攪拌し氷水中に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は硫酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)した。溶媒を留去し残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)で溶出し、ジフェニルメチル 7β-tert-ブトキシカルボニルアミド-3-[(E)-2-(チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレートを得た(1.27g)。本品をジメチルホルムアミド(8ml)に溶解し、エタノール(2ml)を加え、室温で2時間攪拌した後、溶媒を留去し残留物をイソプロピルエーテルを加え、よく攪拌した後、イソプロピルエーテルを除いた。残留物をジクロロメタン(10ml)、アニソール(2ml)に溶解し、氷冷下にトリフルオロ酢酸(10ml)を加えた。室温で2時間攪拌した後、溶媒を留去しエーテルを加え沈殿をろ取り、表題化合物を得た。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.66(1H, d, J=1.8, 0.0Hz), 3.97(1H, d, J=1.8, 0.0Hz), 4.41(3H, s), 4.93(1H, d, J=5.2Hz), 5.11(1H, d, J=5.2Hz), 7.16(2H, s), 8.03(1H, s), 8.71(2H, s), 9.47(1H, s)。

42

J=5.2Hz), 7.16(2H, s), 8.03(1H, s), 8.71(2H, s), 9.47(1H, s)。

## 【0060】参考例 20

7β-アミノ-3-[(4-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

五氯化リン(1.25g)のジクロロメタン(10ml)溶液に、氷冷下ピリジン(0.45ml)を加えた。氷冷下に30分間攪拌した後、【参考例 3】で得たp-メトキシベンジル 7β-フェニルアセトアミド-3-[(4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート(1.4g)を加えた。氷冷下に1時間攪拌し、ついで-30℃に冷却下、メタノール(2ml)を滴下した。0℃で30分間攪拌し、エーテル(50ml)を加え上澄みを除いた。残留物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を留去し、テトラヒドロフラン(100ml)に溶解した。二炭酸ジ-tert-ブチル(0.83g)を加え、室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、水洗乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)で溶出し p-メトキシベンジル 7β-tert-ブトキシカルボニルアミド-3-[(4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレートを得た。本品をジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、ヨー化アセトアミド(1.8g)を加え、室温で45時間攪拌しエーテルを加え、沈殿をろ取りp-メトキシベンジル 7β-tert-ブトキシカルボニルアミド-3-[(4-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート ヨーザドを得た(0.6g)。本品をジクロロメタン(5ml)、アニソール(0.5ml)に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸(5ml)を加え、室温で40分間攪拌した。エーテルを加え析出した粉末をろ取り、表題化合物を得た(0.4g, 95.2%)。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.75(1H, d, J=16.6Hz), 3.99(1H, d, J=16.6Hz), 5.24(1H, d, J=6.0Hz), 5.36(1H, d, J=6.0Hz), 5.39(2H, s), 7.73(1H, s), 8.08(1H, s), 8.61(2H, d, J=6.0Hz), 8.98(2H, d, J=6.0Hz), 9.11(1H, s)。

## 【0061】実施例 1

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアゾール-3-イル)-2(2)-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(6-メチルチエノ[4,5-c]ピリジニウム-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

ジフェニルメチル 7β-tert-ブトキシカルボニルアミド-3-[(E)-2-(5-メチルチアゾロ[4,5-c]ピリジニウム-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート ヨーザイド(66mg)、ジクロロメタン(0.7ml)、アニソール(100μl)の混合物にトリフルオロ酢酸(0.7ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に飽和重曹水(1.0ml)、THF(1.0ml)を加え、氷冷下攪拌しながら、

43

2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-メトキシミノアチルクロリド 塩酸塩(55mg)を加えた。10分後THFを留去し、残留物をダイアイオンHP-20カラムクロマトグラフィーに付し20%エタノールで溶出し、濃縮、凍結乾燥して表題化合物を得た(25mg, 39.6%)。

$^1\text{H}(\text{KBr}) \text{ cm}^{-1}$ : 3400, 1770, 1670, 1603, 1602. NMR(DMSO- $d_6$ ): 3.54(1H, d, J=17.0Hz), 3.68(1H, d, J=17.0Hz), 3.93(3H, s), 4.41(3H, s), 5.13(1H, d, J=5.0Hz), 5.68(1H, dd, J=5.0, 8.2Hz), 6.65(1H, d, J=15.2Hz), 7.68(1H, d, J=15.4Hz), 8.16(2H, s), 8.71(1H, d, J=6.6Hz), 8.76(1H, d, J=6.6Hz), 9.58(1H, d, J=8.2Hz), 9.70(1H, s)。

#### 実施例 2

実施例 1と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-フルオロメトキシミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(5-メチルチアゾロ[4,5-c]ピリジニウム-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

$^1\text{H}(\text{KBr}) \text{ cm}^{-1}$ : 3425, 1770, 1670, 1610, NMR(DMSO- $d_6$ ): 3.55(1H, d, J=16.8Hz), 3.67(1H, d, J=16.8Hz), 4.41(3H, s), 5.14(1H, d, J=5.0Hz), 5.67(1H, dd, J=5.0, 7.8Hz), 5.81(2H, d, J=5.4Hz), 6.64(1H, d, J=15.4Hz), 7.70(1H, d, J=15.4Hz), 8.23(2H, s), 8.70(1H, d, J=6.6Hz), 8.76(1H, d, J=6.6Hz), 9.68(1H, s), 9.76(1H, d, J=7.8Hz)。

#### 【0062】実施例 3

実施例 1と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(5-メチルチアゾロ[4,5-c]ピリジニウム-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

$^1\text{H}(\text{KBr}) \text{ cm}^{-1}$ : 3400, 1762, 1670, 1605, NMR(DMSO- $d_6$ ): 1.29(3H, t, J=7.0Hz), 3.58(1H, d, J=16.8Hz), 3.75(1H, d, J=16.8Hz), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 4.43(3H, s), 5.17(1H, d, J=5.2Hz), 7.75(1H, dd, J=5.2, 8.0Hz), 6.77(1H, dd, J=15.4Hz), 7.64(1H, d, J=15.4Hz), 8.17(2H, s), 8.72(1H, d, J=6.6Hz), 8.78(1H, d, J=6.6Hz), 9.58(1H, d, J=8.0Hz), 9.71(1H, s)。

#### 実施例 4

実施例 1と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-イソプロポキシミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(5-メチルチアゾロ[4,5-c]ピリジニウム-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

$^1\text{H}(\text{KBr}) \text{ cm}^{-1}$ : 3400, 1762, 1670, 1602, NMR(DMSO- $d_6$ ): 1.19-1.30(6H, m), 3.55(1H, d, J=16.8Hz), 3.70(1H, d, J=16.8Hz), 4.41(1H, m), 4.42(3H, s), 5.15(1H, d, J=5.2Hz), 5.70(1H, dd, J=5.2, 8.4Hz), 6.69(1H, d, J=15.4Hz), 7.68(1H, d, J=15.4Hz), 8.17(2H, s), 8.71(1H, d, J=6.8Hz), 8.77(1H, d, J=6.8Hz), 9.53

44

(1H, d, J=8.4Hz), 9.70(1H, s)。

#### 【0063】実施例 5

実施例 1と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-シクロペンチルオキシミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(5-メチルチアゾロ[4,5-c]ピリジニウム-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

$^1\text{H}(\text{KBr}) \text{ cm}^{-1}$ : 3400, 1762, 1662, 1602, NMR(DMSO- $d_6$ ): 1.24-1.92(8H, m), 3.53(1H, d, J=16.8Hz), 3.66(1H, d, J=16.8Hz), 4.41(3H, s), 4.74(1H, m), 5.13(1H, d, J=5.0Hz), 5.64(1H, dd, J=5.0, 8.4Hz), 6.95(1H, d, J=15.0Hz), 7.69(1H, d, J=15.0Hz), 8.15(2H, s), 8.70(1H, d, J=6.6Hz), 8.76(1H, d, J=6.6Hz), 9.52(1H, d, J=8.4Hz), 9.68(1H, s)。

#### 実施例 6

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-メトキシミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(4-(1-メチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-メトキシミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(4-(1-メチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート ヨーヅド(130mg)、アニソール(0.25ml)、シクロメタン(1.5ml)の混合物に氷冷下トリフルオロ酢酸(1.5ml)を加え、室温で1時間攪拌した。エーテルを加え沈殿をろ取し、テトラヒドロフラン-水(1:1, 2ml)に溶解し、重曹水で pH 9 に保ちながら2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-メトキシミノアチルクロリド 塩酸塩(82mg)を加えた。30分攪拌した後テトラヒドロフランを留去し、残留物をダイアイオンHP-20クロマトグラフィーに付し、20%エタノールで溶出し濃縮、凍結乾燥して表題化合物を得た(9mg, 9%)。

$^1\text{H}(\text{KBr})$ : 1765, 1640, 1605, NMR(DMSO- $d_6$ ): 3.52(1H, d, J=18.4Hz), 3.62(1H, d, J=18.4Hz), 3.93(3H, s), 4.30(3H, s), 5.09(1H, d, J=5.2Hz), 5.65(1H, dd, J=5.2, 8.4Hz), 6.53(1H, d, J=15.4Hz), 7.67(1H, d, J=15.4Hz), 8.14(2H, s), 8.56(2H, d, J=6.8Hz), 8.92(1H, s), 8.97(2H, d, J=6.8Hz), 9.56(1H, d, 8.4Hz)。

#### 【0064】実施例 7

実施例 6と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-フルオロメトキシミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(4-(1-メチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオエチニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

$^1\text{H}(\text{KBr})$ : 1765, 1640, 1600, NMR(DMSO- $d_6$ ): 3.53(1H, d, J=17Hz), 3.63(1H, d, J=17.0Hz), 4.31(3H, s), 5.1(1H, d, J=4.8Hz), 5.67(1H, d, J=4.8, 8.4Hz), 5.80(2H, d, J=5.4Hz), 6.53(1H, d, J=15.2Hz), 7.57(1H, d, J=15.2Hz), 8.23(2H, bs), 8.56(2H, d, J=6.4Hz), 8.93(1H, s), 8.98(2H, d, J=6.4Hz), 9.76(1H, d,

J=8.4Hz).

#### 実施例 8

実施例 6と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)

-エトキシイミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(4-(1-メチル

ピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオエデニル

-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1765, 1640, 1600. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.27(3H,

t, J=7.0Hz), 3.53(1H, d, J=18.0Hz), 3.64(1H, d, J=

18.0Hz), 4.19(2H, q, J=7.0Hz), 4.31(3H, s), 5.10(1

H, d, J=5.0Hz), 5.66(1H, dd, J=5.0, 8.4Hz), 6.53(1

H, d, J=15.2Hz), 7.57(1H, d, J=15.2Hz), 8.16(2H, b

s), 8.57(2H, d, J=7.0Hz), 8.93(1H, s), 8.98(2H, d,

J=7.0Hz), 9.55(1H, d, J=8.4Hz).

【0065】実施例 9

実施例 6と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)

-イソプロポキシイミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(4-(1-

メチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオエ

デニル-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1760, 1635, 1600. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.26(3H,

d, J=6.0Hz), 1.28(3H, d, J=6.0Hz), 3.52(1H, d, J=1

7.2Hz), 3.64(1H, d, J=17.2Hz), 4.31(3H, s), 4.31-

4.48(1H, m), 5.10(1H, d, J=5.0Hz), 5.66(1H, dd, J=

5.0, 8.4Hz), 6.53(1H, d, J=15.4Hz), 7.56(1H, d, J=

15.4Hz), 8.16(2H, s), 8.52(2H, d, J=6.2Hz), 8.92(1

H, s), 8.97(2H, d, J=6.2Hz), 9.52(1H, d, J=8.4Hz).

実施例 10

実施例 6と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)

-シクロペンチルオキシイミノアセトアミド]-3-[(E)-2-

(4-(1-メチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)

チオエデニル-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1765, 1635, 1605. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42-2.00

(8H, m), 3.52(1H, d, J=17.6Hz), 3.62(1H, d, J=17.6H

z), 4.31(3H, s), 4.70-4.77(3H, m), 5.10(1H, d, J=

4.8Hz), 5.64(1H, dd, J=4.8, 8.2Hz), 6.53(1H, d, J=

15.2Hz), 7.57(1H, d, J=15.2Hz), 8.15(2H, bs), 8.56(2

H, d, J=6.6Hz), 8.92(1H, s), 8.98(2H, d, J=6.6Hz),

9.50(1H, d, J=8.2Hz).

【0066】実施例 11

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)

-イソプロポキシイミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(4-(1-メチル

ピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフ

テム-4-カルボキシレート

7-アミノ-3-[(4-(1-メチルピリジニウム-4-イル)チアゾ

ール-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート(81m

g)の水-テトラヒドロフラン(1:2, 3ml)溶液を、重曹水

でpH 8に調整しながら2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾ

ール-3-イル)-2(2)-イソプロポキシイミノアチルクロリド

塩(86mg)を少しずつ加えた。15分後テトラヒドロ

フランを留去し、残留物をダイアイオンHP-20クロマト

グラフィ-に付し、20%および25%エタノールで溶出し、

濃縮・液相純化し表題化合物を得た(47mg, 40.5%)。

IR(KBr): 1775, 1640, 1610. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.23(3H,

d, J=6.4Hz), 1.27(3H, d, J=6.4Hz), 3.32(1H, d, J=1

7.2Hz), 3.90(1H, d, J=17.2Hz), 4.32(3H, s), 4.39(1

H, m), 5.19(1H, d, J=5.2Hz), 5.72(1H, dd, J=5.2,

8.4Hz), 8.17(2H, s), 8.46(2H, d, J=6.6Hz), 8.89(1

H, s), 8.97(2H, d, J=6.6Hz), 9.61(1H, d, J=8.4Hz).

実施例 12

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)

-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-[(4-(1-メチル

ピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフ

テム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1775, 1640, 1610. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.34(1H,

d, J=16.8Hz), 3.89(1H, d, J=16.8Hz), 4.30(3H, s),

5.19(1H, d, J=5.0Hz), 5.74(1H, dd, J=5.0, 8.4Hz),

5.79(2H, d, J=5.4Hz), 8.22(2H, d, J=6.8Hz), 8.49

(2H, d, J=6.8Hz), 8.88(1H, s), 8.95(2H, d, J=6.8H

z), 9.84(1H, d, J=8.4Hz).

【0067】実施例 13

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)

-エトキシイミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(4-(1-メチルピリジ

ニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフェム-4-

カルボキシレート

IR(KBr): 1775, 1640, 1615. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.25(3H,

t, J=7.0Hz), 3.34(1H, d, J=17.2Hz), 3.89(1H, d, J=

17.2Hz), 4.18(2H, q, J=7.0Hz), 4.30(3H, s), 5.18(1

H, d, J=5.2Hz), 5.73(1H, dd, J=5.2, 8.4Hz), 8.13(2

H, s), 8.49(2H, d, J=6.6Hz), 8.88(1H, s), 8.95(2H,

d, J=6.6Hz), 9.62(1H, d, J=8.4Hz).

実施例 14

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)

-シクロペンチルオキシイミノアセトアミド]-3-[(4-(1-

メチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオ-3-

-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1640, 1615. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42-1.98

(8H, m), 3.33(1H, d, J=17.6Hz), 3.90(1H, d, J=17.6H

z), 4.30(3H, s), 4.70-4.78(1H, m), 5.18(1H, d, J=

5.2Hz), 5.70(1H, dd, J=5.2, 8.2Hz), 8.14(2H, s),

8.49(2H, d, J=6.6Hz), 8.89(1H, s), 8.95(2H, d, J=

6.6Hz), 9.75(1H, d, J=8.2Hz).

【0068】実施例 15

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)

-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(4-(1-メチルピリジ



47

ニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1640, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.53(1H, d, J=17.5Hz), 3.91(1H, d, J=17.5Hz), 3.92(3H, s), 4.31(3H, s), 5.17(1H, d, J=5.2Hz), 5.74(1H, dd, J=5.2, 8.4Hz), 8.15(2H, s), 8.47(2H, d, J=6.6Hz), 8.89(1H, s), 8.97(2H, d, J=6.6Hz), 9.66(1H, d, J=8.4Hz).

#### 実施例 16

実施例 1 と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(7-メチルチアゾロ[5,4-b]ピリジニウム-2-イル)チオエチテル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 3400, 1770, 1670, 1600, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.58(1H, d, J=17.0Hz), 3.73(1H, d, J=17.0Hz), 3.93(3H, s), 4.50(3H, s), 5.13(1H, d, J=4.8Hz), 5.69(1H, d, J=4.8, 8.4Hz), 6.66(1H, d, J=15.2Hz), 7.71(1H, d, J=15.2Hz), 8.09-8.17(4H, m), 8.91(1H, d, J=8.2Hz), 9.04(1H, d, J=5.8Hz), 9.58(1H, d, J=8.4Hz).

#### 【0069】実施例 17

実施例 11 と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-[4-(1-(2-チアゾリルメチル)ピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1670, 1635, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.34(1H, d, J=16.8Hz), 3.89(1H, d, J=16.8Hz), 3.91(3H, s), 5.16(1H, d, J=5.2Hz), 5.72(1H, dd, J=5.2, 8.4Hz), 6.24(2H, s), 7.86(1H, d, J=3.2Hz), 7.89(2H, d, J=3.2Hz), 8.12(2H, s), 8.58(2H, d, J=6.8Hz), 8.93(1H, s), 9.16(2H, d, J=6.8Hz), 9.63(1H, d, J=8.4Hz).

#### 実施例 18

実施例 11 と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-[4-(1-(2-チアゾリルメチル)ピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1670, 1635, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.34(1H, d, J=17.0Hz), 3.90(1H, d, J=17.0Hz), 4.30(3H, s), 5.19(1H, d, J=5.2Hz), 5.74(1H, dd, J=5.2, 8.0Hz), 5.78(2H, d, J=5.2Hz), 6.25(2H, s), 7.86(1H, d, J=3.2Hz), 7.88(1H, d, J=3.2Hz), 8.20(2H, s), 8.57(2H, d, J=6.6Hz), 8.92(1H, s), 9.16(2H, d,

48

J=6.6Hz), 9.84(1H, d, J=8.0Hz).

#### 【0070】実施例 19

実施例 11 と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(1-(5-メチルチアゾロ[4,5-c]ピリジニウム-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1775, 1645, 1610, NMR(D<sub>2</sub>O): 3.61(1H, d, J=18.4Hz), 4.07(1H, d, J=18.4Hz), 4.08(3H, s), 4.52(3H, s), 5.44(1H, d, J=4.8Hz), 5.92(1H, d, J=4.8Hz), 8.48(2H, m), 9.26(1H, s).

#### 実施例 20

実施例 11 と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-(1-(5-メチルチアゾロ[4,5-c]ピリジニウム-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1775, 1645, 1610, NMR(D<sub>2</sub>O): 3.63(1H, d, J=16.8Hz), 4.09(1H, d, J=16.8Hz), 4.47(3H, s), 5.47(1H, d, J=4.6Hz), 5.87(1H, d, J=5.8Hz), 5.87(1H, d, J=4.6Hz), 8.49(2H, m), 9.27(1H, s).

#### 【0071】実施例 21

実施例 11 と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-[4-(1-(メチルピリジニウム-3-イル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1665, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.31(1H, d, J=16.4Hz), 3.87(1H, d, J=16.4Hz), 3.92(3H, s), 4.42(3H, s), 5.16(1H, d, J=5.2Hz), 5.72(1H, dd, J=5.2, 8.6Hz), 8.12-8.18(3H, m), 8.52(1H, s), 8.92(1H, d, J=6.2Hz), 8.99(1H, d, J=9.2Hz), 9.52(1H, s), 9.64(1H, d, J=8.6Hz).

#### 実施例 22

実施例 11 と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-[4-(1-(メチルピリジニウム-3-イル)チアゾール-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1670, 1620, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.31(1H, d, J=16.8Hz), 3.88(1H, d, J=16.8Hz), 4.42(3H, s), 5.18(1H, d, J=5.0Hz), 5.74(1H, dd, J=5.0, 8.4Hz), 5.79(2H, d, J=5.4Hz), 8.16(1H, dd, J=5.6, 8.4Hz), 8.22(2H, s), 8.51(1H, s), 8.92(1H, d, J=5.6Hz), 8.98(1H, d, J=8.4Hz), 9.52(1H, s), 9.85(1H, d, J=8.4Hz).

#### 【0072】実施例 23

実施例 11 と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)

49

-メトキシミノアセトアミド]-3-[4-(1-メチルピリジニウム-2-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1660, 1610. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.28(1H, d, J=16.0Hz), 3.86(1H, d, J=16.0Hz), 3.92(3H, s), 4.40(3H, s), 5.16(1H, d, J=5.0Hz), 5.72(1H, dd, J=5.0, 8.2Hz), 8.11(1H, m), 8.16(2H, s), 8.53(1H, s), 8.64(1H, m), 9.52(1H, d, J=5.2Hz), 9.66(1H, d, J=8.4Hz).

#### 実施例 24

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-フルオロメトキシミノアセトアミド]-3-[4-(1-メチルピリジニウム-2-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1775, 1660, 1615. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.30(1H, d, J=17.6Hz), 3.86(1H, d, J=17.6Hz), 4.40(3H, s), 5.18(1H, d, J=5.0Hz), 5.73(1H, dd, J=5.0, 8.4Hz), 8.11(1H, m), 8.25(2H, s), 8.34(1H, d, J=7.8Hz), 8.63(1H, m), 9.11(1H, d, J=3.8Hz), 9.86(1H, d, J=8.4Hz).

#### 【0073】実施例 25

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-イソプロポキシミノアセトアミド]-3-[4-(1-メチルピリジニウム-2-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1660, 1610. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.22(3H, d, J=4.6Hz), 1.27(3H, d, J=4.6Hz), 3.27(1H, d, J=17.2Hz), 3.88(1H, d, J=17.2Hz), 4.37(1H, m), 4.40(3H, s), 5.18(1H, d, J=5.0Hz), 5.73(1H, dd, J=5.0, 9.0Hz), 8.11(1H, m), 8.17(2H, s), 8.54(1H, s), 8.63(1H, m), 9.11(1H, d, J=6.0Hz), 9.61(1H, d, J=8.6Hz).

#### 実施例 26

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-8-イル)-2(Z)-メトキシミノアセトアミド]-3-[4-(1-メチルピリジニウム-3-イル)チオフェン-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1660, 1610. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.19(1H, d, J=18.6Hz), 3.41(1H, d, J=18.6Hz), 3.88(3H, s), 4.39(3H, s), 4.99(1H, d, J=5.0Hz), 5.58(1H, dd, J=5.0, 9.0Hz), 7.91(1H, d, J=1.4Hz), 8.14(3H, m), 8.44(1H, d, J=1.4Hz), 8.89(2H, d, J=6.2Hz), 9.50(1H, d, J=8.6Hz), 9.53(1H, s).

#### 【0074】実施例 27

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-フルオロメトキシミノアセトアミド]-3-[4-(1-メチ

50

ルピリジニウム-3-イル)チオフェン-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1665, 1610. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.19(1H, d, J=17.0Hz), 3.40(1H, d, J=17.0Hz), 4.39(3H, s), 5.01(1H, d, J=4.6Hz), 5.61(1H, dd, J=4.6, 8.0Hz), 5.75(2H, d, J=5.2Hz), 7.91(1H, d, J=1.4Hz), 8.14(1H, m), 8.23(2H, s), 8.43(1H, d, J=1.4Hz), 8.89(2H, d, J=6.2Hz), 9.53(1H, s), 9.70(1H, d, J=8.0Hz).

#### 実施例 28

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-イソプロポキシミノアセトアミド]-3-[4-(1-メチルピリジニウム-3-イル)チオフェン-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1660, 1615. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.19(3H, d, J=3.2Hz), 1.22(3H, d, J=3.2Hz), 3.18(1H, d, J=17.2Hz), 3.49(1H, d, J=17.2Hz), 4.36(1H, m), 4.39(3H, s), 5.01(1H, d, J=4.8Hz), 5.61(1H, dd, J=4.8, 8.6Hz), 7.91(1H, d, J=1.4Hz), 8.16(3H, m), 8.44(1H, d, J=1.4Hz), 8.89(2H, d, J=7.0Hz), 9.52(1H, s).

#### 【0075】実施例 29

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-イソプロポキシミノアセトアミド]-3-[4-(1-メチルピリジニウム-3-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1670, 1610. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.23(3H, d, J=6.0Hz), 1.26(3H, d, J=6.0Hz), 3.31(1H, d, J=16.8Hz), 3.88(1H, d, J=16.8Hz), 4.33-4.45(1H, m), 4.42(3H, s), 5.18(1H, d, J=5.2Hz), 5.73(1H, dd, J=5.2, 8.6Hz), 8.13-8.20(3H, m), 8.52(1H, s), 8.92(1H, d, J=5.6Hz), 8.98(1H, d, J=8.2Hz), 9.52(1H, s), 9.60(1H, d, J=8.6Hz).

#### 40 実施例 30

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシミノアセトアミド]-3-[4-(1-メチルピリジニウム-3-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1670, 1615. NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 3.31(1H, d, J=17.2Hz), 3.87(1H, d, J=17.2Hz), 4.18(2H, q, J=7.0Hz), 4.42(3H, s), 5.17(1H, d, J=5.0Hz), 5.73(1H, dd, J=5.0, 8.4Hz), 8.12-8.19(3H, m), 8.51(1H, s), 8.91(1H, d, J=6.2Hz), 8.

51

97(1H, d, J=8.6Hz), 9.51(1H, s), 9.63(1H, d, J=8.4 Hz).

【0076】実施例 31

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(5-メチルチエノ[3,2-c]ピリジニウム-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1665, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.23(1H, d, J=17.0Hz), 3.70(1H, d, J=17.0Hz), 3.89(3H, s), 4.48(3H, s), 5.10(1H, d, J=5.2Hz), 5.68(1H, dd, J=5.2, 8.2Hz), 7.82(1H, s), 8.14(2H, bs), 8.63(2H, s), 9.42(1H, s), 9.60(1H, d, J=8.2Hz).

実施例 32

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-(5-メチルチエノ[3,2-c]ピリジニウム-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1670, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.22(1H, d, J=16.6Hz), 3.71(1H, d, J=16.6Hz), 4.38(3H, s), 5.13(1H, d, J=5.0Hz), 7.068(1H, dd, J=5.0, 8.2Hz), 5.77(2H, d, J=6.5, 2Hz), 7.82(1H, s), 8.23(2H, bs), 8.63(2H, s), 9.43(1H, s), 9.80(1H, d, J=8.2Hz).

【0077】実施例 33

実施例 1と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(5-メチルチエノ[3,2-c]ピリジニウム-2-イル)チオエチル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1760, 1670, 1600, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.49(1H, d, J=17.2Hz), 3.63(1H, d, J=17.2Hz), 4.83(3H, s), 5.10(1H, d, J=5.2Hz), 5.65(1H, dd, J=5.2, 8.4Hz), 5.80(2H, d, J=5.5, 0Hz), 6.51(1H, d, J=15.2Hz), 7.50(1H, d, J=15.2Hz), 7.81(1H, s), 8.23(2H, bs), 8.64(2H, s), 9.40(1H, s), 9.75(1H, d, J=8.4Hz).

実施例 34

実施例 1と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(7-メチルチアゾロ[5,4-b]ピリジニウム-2-イル)チオエチル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1760, 1670, 1600, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.57(1H, d, J=16.0Hz), 3.70(1H, d, J=16.0Hz), 4.51(3H, s), 5.15(1H, d, J=4.8Hz), 5.69(1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 5.81(2H, d, J=5.5, 8Hz), 6.62(1H, d, J=14.8Hz), 7.73(1H, d, J=14.8Hz), 8.13(1H, dd, J=6.0, 8.4Hz), 8.24(2H, s), 8.92(1H, d, J=8.4Hz), 9.04(1H, d, J=6.0Hz), 9.78(1H, d, J=8.0Hz).

【0078】実施例 35

52

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-イソプロポキシイミノアセトアミド]-3-(5-メチルチエノ[3,2-c]ピリジニウム-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1665, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.21(3H, d, J=6.2Hz), 1.23(3H, d, J=6.2Hz), 3.23(1H, d, J=16.8Hz), 3.70(1H, d, J=16.8Hz), 4.30-4.44(1H, m), 4.38(3H, s), 5.12(1H, d, J=4.8Hz), 5.71(1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 7.84(1H, s), 8.16(2H, bs), 8.64(2H, s), 9.42(1H, s), 9.55(1H, d, J=8.4Hz).

実施例 36

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-(6-メチルチエノ[2,3-c]ピリジニウム-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1670, 1615, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.29(1H, d, J=17.0Hz), 3.83(1H, d, J=17.0Hz), 4.31(3H, s), 5.19(1H, d, J=5.0Hz), 5.74(1H, dd, J=5.0, 8.4Hz), 5.79(2H, d, J=5.4, 6Hz), 7.64(1H, s), 8.14(1H, d, J=6.6Hz), 8.22(2H, bs), 8.58(1H, d, J=6.6Hz), 9.51(1H, s), 9.85(1H, d, J=8.4Hz).

【0079】実施例 37

実施例 1と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-イソプロポキシイミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(5-メチルチアゾロ[3,2-c]ピリジニウム-2-イル)チオエチル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1760, 1670, 1600, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.26(3H, d, J=6.2Hz), 1.28(3H, d, J=6.2Hz), 3.48(1H, d, J=16.8Hz), 3.64(1H, d, J=16.8Hz), 4.34-4.46(1H, m), 4.39(3H, s), 5.09(1H, d, J=4.8Hz), 5.65(1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 6.52(1H, d, J=15.2Hz), 7.49(1H, d, J=15.2Hz), 7.81(1H, s), 8.18(2H, bs), 8.64(2H, s), 9.41(1H, s), 9.52(1H, d, J=8.4Hz).

実施例 38

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-イソプロポキシイミノアセトアミド]-3-(6-メチルチエノ[2,3-c]ピリジニウム-2-イル)チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1660, 1615, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.23(3H, d, J=6.2Hz), 1.25(3H, d, J=6.2Hz), 3.30(1H, d, J=16.8Hz), 3.84(1H, d, J=16.8Hz), 4.32(3H, s), 4.32-4.45(1H, m), 5.19(1H, d, J=5.0Hz), 5.75(1H, dd, J=5.0, 8.4Hz), 7.63(1H, s), 8.12(1H, d, J=6.6Hz), 8.16(2H, bs), 8.58(1H, d, J=6.8Hz), 9.61(1H, d, J=8.4Hz).

【0080】実施例 39

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)-  
-エトキシイミノアセトアミド]-3-[5-メチルチエノ[3,2-  
c]ピリジニウム-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート  
IR(KBr): 1765, 1660, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.22(3H,  
t, J=7.0Hz), 3.23(1H, dd, J=17.2Hz), 3.70(1H, d, J=17.2Hz), 4.15(1H, q, J=7.0Hz), 4.37(3H, s), 5.11(1H, d, J=4.8Hz), 5.69(1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 7.83(1H, s), 8.13(2H, bs), 8.63(2H, s), 9.40(1H, s), 9.58(1H, d, J=8.4Hz).

#### 実施例 40

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)-  
-エトキシイミノアセトアミド]-3-[(E)-2-(5-メチルチ  
アゾ[3,2-c]ピリジニウム-2-イル]チオエチニル]-3-  
セフェム-4-カルボキシレート  
IR(KBr): 1760, 1675, 1600, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.27(3H,  
t, J=7.0Hz), 3.49(1H, dd, J=17.0Hz), 3.61(1H, d, J=17.0Hz), 4.18(2H, q, J=7.0Hz), 4.39(3H, s), 5.08(1H, d, J=4.8Hz), 5.65(1H, d, J=4.8, 8.8Hz), 6.52(1H, d, J=15.4Hz), 7.49(1H, d, J=15.4Hz), 7.81(1H, s), 8.16(2H, bs), 8.64(2H, s), 9.40(1H, s), 9.54(1H, d, J=8.8Hz).

#### [0081] 実施例 41

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)-  
-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-[5-メチル-4-  
-(1-メチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル]チ  
オ-3-セフェム-4-カルボキシレート  
IR(KBr): 1770, 1690, 1640, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.26  
1(3H, s), 3.41(1H, dd, J=16.8Hz), 3.85(1H, d, J=16.8Hz), 4.39(3H, s), 5.16(1H, d, J=5.2Hz), 5.73(1H, d, J=5.2, 8.2Hz), 5.79(2H, d, J=5.5, 2Hz), 8.23(2H, s), 8.32(2H, d, J=6.8Hz), 8.94(2H, d, J=6.8Hz), 9.84(1H, d, J=8.2Hz).

#### 実施例 42

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)-  
-エトキシイミノアセトアミド]-3-[5-メチル-4-(1-メチ  
ルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル]チオ-3-セ  
フェム-4-カルボキシレート  
IR(KBr): 1770, 1665, 1640, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.2  
5(3H, t, J=7.0Hz), 2.70(3H, s), 3.42(1H, d, J=17.0  
Hz), 3.84(1H, d, J=17.0Hz), 4.17(2H, q, J=7.0Hz),  
4.33(3H, s), 5.15(1H, d, J=4.8Hz), 5.72(1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 8.15(2H, s), 8.31(2H, d, J=6.6Hz), 8.94(2H, d, J=6.6Hz), 9.63(1H, d, J=8.4Hz).

#### [0082] 実施例 43

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)

-イソプロポキシイミノアセトアミド]-3-[5-メチル-4-  
(1-メチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イル]チ  
オ-3-セフェム-4-カルボキシレート

IR(KBr): 1770, 1670, 1640, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.2  
5(6H, m), 2.74(3H, s), 3.43(1H, d, J=16.8Hz), 3.85  
(1H, d, J=16.8Hz), 4.39(1H, m), 5.16(1H, d, J=5.2H  
z), 5.72(1H, dd, J=5.2, 9.2Hz), 8.15(2H, s), 8.33(2  
H, d, J=7.2Hz), 8.95(2H, d, J=7.2Hz), 9.58(1H, d,  
J=9.2Hz).

#### 10 実施例 44

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)-  
-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-[5-メチル-4-  
(1-カルバモイルメチルピリジニウム-4-イル)チアゾ  
ール-2-イル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート  
IR(KBr): 1770, 1690, 1640, 1610, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.5  
3(1H, d, J=16.8Hz), 3.91(1H, d, J=16.8Hz), 5.21(1H,  
d, J=5.2Hz), 5.37(2H, s), 5.77(1H, dd, J=5.2, 8.2H  
z), 5.81(2H, d, J=5.5, 2Hz), 7.72(1H, s), 8.25(3H, b  
s), 8.48(2H, d, J=6.6Hz), 8.91(2H, s), 8.92(2H, d,  
J=6.6Hz), 9.88(1H, d, J=8.2Hz).

#### [0083] 実施例 45

実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)-  
-エトキシイミノアセトアミド]-3-[5-メチル-4-(1-カル  
バモイルメチルピリジニウム-4-イル)チアゾール-2-イ  
ル]チオ-3-セフェム-4-カルボキシレート  
IR(KBr): 1770, 1690, 1640, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.25(3H,  
t, J=7.4Hz), 3.40(1H, d, J=17.2Hz), 3.90(1H, d, J=17.2Hz), 4.17(2H, q, J=7.4Hz), 5.19(1H, d, J=5.2H  
z), 5.36(2H, s), 5.47(1H, dd, J=5.2, 8.6Hz), 7.70(1  
H, s), 8.15(3H, bs), 8.48(2H, d, J=7.0Hz), 8.91(2H,  
s), 8.92(2H, d, J=7.0Hz), 9.63(1H, d, J=8.8Hz).

#### 実施例 46

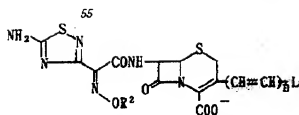
実施例 11と同様にして以下の化合物を製造した。

7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(2)-  
-フルオロメトキシイミノアセトアミド]-3-[4-(1-メチ  
ルピリジニウム-4-イル)チオフェン-2-イル]チオ-3-セ  
フェム-4-カルボキシレート  
IR(KBr): 1760, 1670, 1635, 1605, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.  
19(1H, d, J=16.8Hz), 3.54(1H, d, J=16.8Hz), 4.29(3  
H, s), 5.02(1H, d, J=4.8Hz), 5.62(1H, dd, J=4.8, 8.  
4Hz), 5.76(2H, d, J=5.5, 8Hz), 8.04(1H, d, J=1.2Hz),  
8.25(2H, bs), 8.43(2H, d, J=6.6Hz), 8.78(1H, d, J=1.2Hz), 8.95(2H, d, J=6.6Hz), 9.74(1H, d, J=8.4H  
z).

実施例46の化合物の構造式は次の通り。

#### [0084]

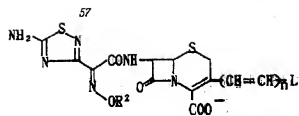
[表1]



実施例 No.	R <sup>2</sup>	n	L
1	CH <sub>3</sub>	1	
2	CH <sub>2</sub> F	1	
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	
4	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	
5		1	
6	Me	1	
7	CH <sub>2</sub> F	1	
8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	

【0085】

40 【表2】



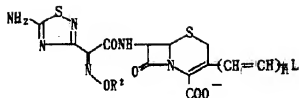
実施例 No.	R <sup>2</sup>	n	L
9	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	
10		1	
11	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	
12	CH <sub>2</sub> F	0	
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	
14		0	
15	CH <sub>3</sub>	0	
16	CH <sub>2</sub>	1	

【0086】

【表3】

59

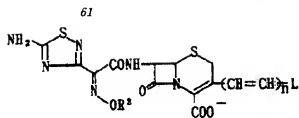
60



実施例 No.	R <sup>2</sup>	n	L
17	CH <sub>3</sub>	0	
18	CH <sub>2</sub> F	0	
19	CH <sub>3</sub>	0	
20	CH <sub>2</sub> F	0	
21	CH <sub>3</sub>	0	
22	CH <sub>2</sub> F	0	
23	CH <sub>3</sub>	0	
24	CH <sub>2</sub> F	0	

[0087]

【表4】



實施例 No.	R <sup>1</sup>	n	L
25	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	
26	CH <sub>3</sub>	0	
27	CH <sub>2</sub> F	0	
28	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	
29	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	
30	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	
31	CH <sub>3</sub>	0	
32	CH <sub>2</sub> F	0	

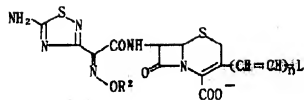
【0088】

【表 5】



63

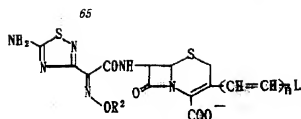
64



実施例 No.	R <sup>2</sup>	n	L
33	CH <sub>2</sub> F	1	
34	CH <sub>2</sub> F	1	
35	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	
36	CH <sub>2</sub> F	0	
37	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	
38	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	
39	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	
40	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	

[0089]

【表6】



実施例 No.	R <sup>2</sup>	n	L
4 1	CH <sub>3</sub> F	0	
4 2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	
4 3	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	
4 4	CH <sub>3</sub> F	0	
4 5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	
4 6	CH <sub>3</sub> F	0	

## 【0090】試験例1

試験化合物最小阻止濃度 (MIC: minimal inhibitory concentration) は寒天希釈法 (agar dilution method) により決定された。即ち、順次薄められた試験化合物の水溶液 1.0 ml をシャーレ (petri dish) に注ぎ、次にトリプティカーゼ ソイ アガー (Trypticase soy agar) 9.0 ml を注いで混ぜた。その混合寒天プレート上に、試験菌の懸濁液 (約 1.0 × 10<sup>8</sup> CFU/ml) を塗抹した。37℃ で一夜培養 (incubation) した後、試験菌の増殖を完全に阻害する試験化合物の最低濃度を MIC とした。

## 試験菌:

- (1) スタフィロコッカス アウレウス N133 (MRSA)  
 (Staphylococcus aureus N133) (MRSA)  
 (2) スタフィロコッカス アウレウス OFU4 (MRSA)  
 (Staphylococcus aureus OFU4) (MRSA)

## 結果:

【0091】

【表7】

実施例 No.	MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$	
	試験菌(1)	試験菌(2)
2	1.56	1.56
3	1.56	1.56
4	1.56	3.13
5	0.78	1.56
10	1.56	1.56
11	1.56	1.56
12	1.56	3.13
13	1.56	3.13
14	1.56	1.56
18	1.56	1.56
21	3.13	1.56
22	1.56	1.56
25	3.13	1.56
28	3.13	1.56
29	1.56	1.56
30	1.56	1.56
32	1.56	1.56
33	1.56	1.56
35	0.78	0.78
38	1.56	1.56
39	1.56	1.56
40	1.56	1.56
41	1.56	1.56
42	1.56	1.56
43	1.56	1.56
44	1.56	1.56
45	1.56	1.56

この結果より、本発明のセフェム化合物 (I) またはその塩もしくはエステルは、臨床重要視されている病原性細菌とくにMRSAに対して、優れた抗菌作用を示すことが明らかである。

【0092】

【発明の効果】 本発明のセフェム化合物 (I) またはその

のエステルあるいはその塩は、シュードモナス属の菌を含むグラム陰性菌ならびにブドウ球菌およびMRSAを含むグラム陽性菌などに対して広範囲の抗菌スペクトルと優れた抗菌作用を有しており、これらの菌に基づく感染症に対し有効な抗菌剤を提供することができる。